

**PENGARUH PEMBERIAN GENTAMICIN INTRALUMINAL PADA  
KATETER DOUBLE LUMEN PENDERITA HEMODIALISA  
KRONIK TERHADAP KEJADIAN INFEKSI**

**KARYA AKHIR**

**Diajukan Guna Melengkapi Tugas-tugas  
dan Untuk Memenuhi Salah Satu Syarat  
Memperoleh Gelar Dokter Spesialis Penyakit Dalam**



**Oleh :**

**dr. Marthin R Haurissa  
NIM 108070200111003**

**Pembimbing :**

**dr. Atma Gunawan, SpPD-KGH  
dr. Nur Samsu, SpPD-KGH**

**LAB/SMF ILMU PENYAKIT DALAM  
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA  
RUMAH SAKIT UMUM dr. SAIFUL ANWAR  
MALANG**

**2014**

## DAFTAR ISI

	Hal.
HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN.....	ii
PERNYATAN ORISINALITAS PENELITIAN.....	iii
KATA PENGANTAR.....	iv
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL.....	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
DAFTAR SINGKATAN.....	xv
ABSTRAK.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
 <b>BAB I      PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	
1.3.1 Tujuan Umum.....	3
1.3.2 Tujuan Khusus.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	
1.4.1 Manfaat Klinis.....	4
1.4.2 Manfaat Akademis.....	4
 <b>BAB II     TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Sejarah.....	5

2.2 Infeksi Terkait Penggunaan Kateter hemodialisa..	6
2.2.1 Definisi Infeksi Kateter Hemodialisa.....	6
2.2.2 Epidemiologi.....	7
2.2.3 Patogenesis <i>CRB</i> .....	10
2.2.4 Presentasi Klinis dan Diagnosis <i>CRB</i> .....	11
2.2.5 Faktor Risiko <i>CRB</i> .....	13
2.2.6 Organisme Mikrobiologi yang Bertanggung Jawab untuk <i>CRB</i> .....	16
2.2.7 Pencegahan <i>CRB</i> .....	18
2.2.8 Manajemen <i>CRB</i> .....	21
2.2.9 Pilihan Antibiotik.....	25
2.3 Disfungsi Kateter.....	27
2.3.1 Definisi Disfungsi Kateter Hemodialisa.....	27
2.3.2 Penyebab Disfungsi Oklusif Kateter.....	28
2.3.3 Patofisiologi Disfungsi Kateter.....	29
2.3.4 Menjaga Patensi Kateter dengan Solusi Kunci antara Sesi Dialysis.....	31
<b>BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS</b>	
3.1 Kerangka Teori.....	34
3.2 Kerangka Konsep.....	35
3.4 Hipotesis.....	35
<b>BAB IV METODOLOGI PENELITIAN</b>	
4.1 Rancangan Penelitian.....	36
4.2 Populasi dan Sampel.....	36

4.3	Kriteria Inklusi.....	37
4.4	Kriteria Eksklusi.....	37
4.5	Perhitungan Besar Sampel.....	37
4.6	Variabel.....	38
4.7	Definisi Operasional.....	38
4.8	Teknik Pengumpulan Data dan Pengukuran Sampel .....	40
4.9	Analisa Statistik.....	42
4.10	Alur Penelitian.....	43
BAB V	HASIL PENELITIAN.....	44
BAB VI	PEMBAHASAN.....	53
BAB VII	KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1	Kesimpulan.....	61
7.2	Saran.....	62
	DAFTAR PUSTAKA.....	63
	LAMPIRAN.....	70

## DAFTAR TABEL

	Hal.
Table 2.1 Frekuensi dan Komplikasi Bakteremia terkait dengan Kateter pada Pasien HD .....	8
Tabel 2.2 Jenis Akses Vaskular dan Tingkat Kejadian Infeksi.....	10
Tabel 2.3 Organisme yang Berhubungan dengan CRB .....	17
Tabel 2.4 Isolat Mikrobiologi CRB pada Pasien Hemodialisis.....	18
Tabel 2.5 Solusi Kunci Kateter untuk Profilaksis .....	21
Tabel 2.6 Antimikroba Kunci Kateter dan Terapi Lokasi Keluar Kateter .....	27
Tabel 2.7 Jenis Oklusi Trombotik .....	28
Tabel 2.8 Studi Mengevaluasi Terapi untuk Pencegahan Disfungsi Kateter Hemodialisa .....	32
Tabel 5.1 Karakteristik Dasar Pasien .....	44
Tabel 5.2 Mikroorganisme Penyebab Infeksi Berdasarkan Sampel Darah Perifer+Sampel Ujung Kateter DL..	47
Tabel 5.3 Mikroorganisme ( <i>gram staining</i> ) Berdasarkan Sampel Darah Perifer.....	48
Tabel 5.4 Mikroorganisme ( <i>gram staining</i> ) Berdasarkan Sampel Ujung Kateter DL .....	49
Tabel 5.5 Total Sensitivitas Antibiotik yang Diujikan terhadap Isolate Darah Perifer+Ujung Kateter DL	

	<b>Kelompok Gentamicin+Heparin .....</b>	<b>49</b>
<b>Tabel 5.6</b>	<b>Total Sensitivitas Antibiotik yang Diujikan terhadap Isolate Darah Perifer+Ujung Kateter DL Kelompok Heparin.....</b>	<b>50</b>
<b>Tabel 5.7</b>	<b><i>Risk Estimate</i> .....</b>	<b>51</b>

## DAFTAR GAMBAR

	Hal.
<b>Gambar 2.1</b> <i>Kiri : Stanley Shaldon dengan Patung Gambarnya di London, tahun 2004; Kanan : Hemodialisis dengan Kateterisasi Perkutaneus oleh Stanley Shaldon.....</i>	5
<b>Gambar 2.2</b> <b>Kateter Double Lumen dimasukkan ke Dalam Vena Jugularis Internal .....</b>	6
<b>Gambar 2.3</b> <b>Patogenesis CRB .....</b>	10
<b>Gambar 2.4</b> <b>Infeksi Kateter dialysis .....</b>	11
<b>Gambar 2.5</b> <b>Hubungan antara Faktor yang terkait dengan CRB.....</b>	16
<b>Gambar 2.6</b> <b>Management CRB .....</b>	25
<b>Gambar 5.1</b> <b>Perbandingan rata-rata Lama Pemakaian Kateter antara Kedua Kelompok .....</b>	46
<b>Gambar 5.2</b> <b>Kaplan-Meier Kumulatif Perbandingan Hazard Kejadian Infeksi terkait Penggunaan Kateter DL Sebagai Akses Vaskular Hemodialisa.....</b>	50
<b>Gambar 6.1</b> <b>Tingkat Kejadian Infeksi terkait Penggunaan Kateter DL dan Kasus Resistensi terhadap Antibiotik Gentamicin.....</b>	59

## DAFTAR LAMPIRAN

	<b>Hal.</b>
<b>LAMPIRAN 1 HASIL PENELITIAN.....</b>	<b>70</b>
<b>LAMPIRAN 2 HASIL ANALISA STATISTIK.....</b>	<b>74</b>
<b>LAMPIRAN 3 ANALISA EKONOMI.....</b>	<b>79</b>
<b>LAMPIRAN 4 KETERANGAN KELAIKAN ETIK.....</b>	<b>82</b>



## **DAFTAR SINGKATAN**

<b>AV-Shunt</b>	<b>Arteriovenous Shunt</b>
<b>CAPD</b>	<b>Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis</b>
<b>CDC</b>	<b>Centers for Disease Control and Prevention</b>
<b>CRB</b>	<b>Vatheter Related</b>
<b>DL</b>	<b>Double Lumen</b>
<b>HD</b>	<b>Hemodialisa</b>

## ABSTRAK

### **Pengaruh Pemberian Gentamicin Intraluminal Pada Kateter Double Lumen Penderita Hemodialisa Kronik Terhadap Kejadian Infeksi**

**Marthin R Haurissa\*, Atma Gunawan\*\*, Nur Samsu\*\***

\*PPDS I Ilmu Penyakit Dalam Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

\*\* Konsultan Divisi Ginjal-Hipertensi, Ilmu Penyakit dalam Fakultas Kedokteran Brawijaya-RSU dr. Saiful Anwar Malang

**Latar Belakang :** Pasien yang menjalani hemodialisis diketahui berisiko lebih tinggi untuk terkena infeksi. Berbagai faktor risiko yang mungkin menjadi predisposisi infeksi meliputi penyakit yang mendasari, kondisi uremik, dan prosedur dialisis sendiri. Akses vaskular diperlukan bagi penderita yang akan menjalani hemodialisa kronik, sehingga kateter double lumen (DL) diperlukan sebagai akses vaskular sementara hemodialisa, sebelum akses vaskular yang permanen (Fistula arteriovenosa) dapat difungsikan. Tetapi kateter DL sendiri memiliki kekurangan terkait komplikasi yang ditimbulkan. Dua komplikasi utama penggunaan kateter DL adalah terjadinya infeksi dan terjadinya sumbatan.

**Tujuan :** Mengetahui pengaruh pemberian gentamicin intraluminal terhadap tingkat kejadian infeksi pada penderita yang menjalani hemodialisa kronik.

**Metode :** Penelitian ini adalah penelitian *Uji Klinik*, pada pasien hemodialisa kronik yang dilakukan pemasangan kateter DL untuk pertama kalinya sebagai akses vaskular sementara hemodialisa dengan pemberian heparin + antibiotik gentamicin secara intraluminal pada 1 kelompok dan kelompok lain dengan pemberian heparin tanpa disertai pemberian antibiotik gentamicin.

**Lokasi :** Rumah Sakit Umum dr. Saiful Anwar, Malang – Jawa Timur.

**Hasil :** Data karakteristik dasar diantara kedua kelompok relatif sama. Didapatkan total jumlah subyek yang mengalami infeksi terkait dengan penggunaan kateter DL sebanyak 52 subyek. 17 mikroorganisme dan 1 yeast like fungi yang teridentifikasi sebagai penyebab infeksi terkait penggunaan kateter DL. Sebagian besar jenis pathogen adalah mikroorganisme gram positif (58,46%). Mean durasi lama waktu pemakaian kateter bebas infeksi pada kelompok heparin+gentamicin  $61.36 \pm 27.1$  hari dan pada kelompok heparin  $43.56 \pm 19.82$  hari. Risiko terjadinya infeksi hingga > 47 hari penggunaan kateter DL dengan pemberian antibiotik gentamicin sekitar 3,613 (CI 95%: 1,147-11) kali lebih lama daripada tanpa pemberian antibiotik.

**Kesimpulan :** Uji klinis kami menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian Gentamicin Intraluminal pada kateter DL penderita hemodialisa kronik dengan memberikan durasi waktu pemakaian kateter bebas infeksi yang lebih lama.

**Kata Kunci :** Hemodialisa kronik, Gentamicin Intraluminal, Kateter DL, Infeksi.

## ABSTRACT

### **Effect of Gentamycin Intraluminal on Double Lumen Catheter Patients on Chronic Hemodialysis against to incidence of Infection**

**Marthin R Haurissa\*, Atma Gunawan\*\*, Nur Samsu\*\***

\*Resident, Departement of Internal medicine, Medical Faculty of Brawijaya University/Saiful Anwar General Hospital Malang,

\*\* Nephrology Division, Departement of Internal Medicine, Medical Faculty of Brawijaya University/ Saiful Anwar General Hospital Malang

**Background :** Patients who undergo hemodialysis are known at higher risk of infection. Various risk factors that may predispose to infection include the underlying disease, uremic conditions, and the dialysis procedure itself. Vascular access is required for patients undergoing chronic hemodialysis, thus double lumen catheter is needed as temporary vascular access hemodialysis, prior a permanent vascular access (arteriovenous fistula) can be enabled. But the double-lumen catheter itself has shortcomings related complications posed. The two main complications of a double lumen catheter use is the occurrence of infection and blockage.

**Objective :** Determine the effect of intraluminal gentamycin against the incidence of infection in patients undergoing chronic hemodialysis.

**Method :** This study is Clinical Trial, in chronic hemodialysis patients who performed double lumen catheter for the first time as a temporary vascular access hemodialysis with heparin + intraluminal antibiotics gentamycin in the first group and the other group with heparin administration without antibiotics gentamycin.

**Location :** dr. Saiful Anwar general hospital Malang – East Java.

**Result :** The basic characteristic of the data between the two groups is relatively similar. The total number of subjects who experienced an infection associated with the use of double-lumen catheter is 52 subjects. 17 microorganisms and 1 yeast like fungi were identified as the cause of infections related to the use of double-lumen catheter. Most types of pathogens are gram-positive microorganisms (58.46%). Mean duration of time longer infection-free catheter in the heparin groups + gentamycin 61.36 +27.1 days and in the heparin groups 43.56 +19.82 days. The risk of infection by > 47 days use of double lumen catheter with antibiotics gentamycin approximately 3,613 (95% CI: 1.147 to 11) times longer than without antibiotics.

**Conclusion :** Our clinical trials indicate that there are significant Intraluminal administration of Gentamycin in double lumen catheter hemodialysis patients with chronic to giving the time duration of infection-free catheter is longer.

**Keyword :** Chronic Hemodialysis, Gentamycin Intraluminal, Double Lumen Catheters, Infections.

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **1.1 Latar Belakang**

Pasien yang menjalani hemodialisa (HD) diketahui berisiko lebih tinggi untuk terkena infeksi. Berbagai faktor risiko yang mungkin menjadi predisposisi infeksi termasuk penyakit yang mendasari, kondisi uremik, dan prosedur dialisis sendiri.<sup>1,2,3</sup> Sepsis adalah penyebab kematian paling sering kedua pada pasien gagal ginjal yang menjalani HD setelah penyakit kardiovaskuler.<sup>1,4,5</sup>

Akses vaskular diperlukan bagi penderita yang akan menjalani hemodialisa kronik, sehingga kateter double lumen (DL) wajib diperlukan sebelum akses vaskular yang permanen dapat difungsikan. Tetapi kateter DL sendiri memiliki kekurangan terkait komplikasi yang ditimbulkan. Dua komplikasi utama penggunaan kateter DL adalah terbentuknya trombus (Clot) dan terjadinya infeksi.<sup>6,7,18</sup>

Infeksi terkait penggunaan kateter DL merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada penderita yang menjalani HD. Dengan kejadian mencapai 10 kali lebih besar dengan kateter DL yang bersifat sementara dibandingkan AV-Shunt atau CAPD yang permanen. Dalam beberapa penelitian faktor risiko infeksi kateter meliputi penggunaan kateter yang lama, riwayat infeksi kateter sebelumnya, operasi terakhir, penderita dengan diabetes mellitus (DM), kelebihan zat besi, kolonisasi nasal dari *Staphylococcus aureus*, usia tua, dan hemoglobin serta kadar albumin serum yang rendah. Sehingga untuk meminimalisir tingkat kejadian infeksi, pada

beberapa penelitian menyarankan untuk dipakainya antibiotik sebagai profilaksis seperti antibiotik gentamicin, vancomycin, cefotaxim, minocycline.<sup>6-10</sup> Menentukan faktor risiko infeksi terkait penggunaan kateter DL dapat membantu dalam pencegahan, dengan demikian biaya terapi selanjutnya menjadi lebih rendah serta dapat meningkatkan kelangsungan hidup dan kualitas hidup penderita.<sup>11</sup>

Untuk mencegah terbentuknya trombus (Clot) pada kateter DL, pendekatan yang dilakukan adalah dengan dimasukkannya antikoagulan (heparin atau sitrat) ke dalam lumen kateter pada akhir setiap sesi dialisis.<sup>7,12</sup> Ada frekuensi yang lebih rendah dari infeksi kateter dikaitkan dengan kateter yang diberikan heparin dibandingkan dengan kateter tanpa heparin.<sup>7</sup>

Antibiotik gentamicin dipilih sebagai profilaksis infeksi terkait dengan tingkat harga yang relatif lebih murah dan cara pemberian yang relatif lebih mudah serta bukti penelitian yang menunjukkan hasil yang baik dalam penggunaan antibiotik gentamicin. Dalam, percobaan prospektif acak dari pemberian antibiotik yang berisi 5 mg/ml gentamisin dan 5000 IU heparin/ml dalam saline, terdapat 0,3 kejadian infeksi per 1.000 pasien/hari yang mengalami infeksi pada kateter double lumen dengan gentamisin dan heparin serta 4 kejadian infeksi per 1.000 pasien/hari dengan heparin saja.<sup>13</sup> Semua dengan kadar gentamicin serum adalah < 0,2 mg/L selama penelitian. Dalam data follow-up selama 1 tahun penelitian ini, dilaporkan<sup>16</sup>, infeksi kateter double lumen tetap rendah selama penelitian (0,12 infeksi per 1.000 kateter/hari), dan tidak didapatkan terjadinya ototoxicity, masalah pada kelarutan, atau efek samping lain yang dilaporkan; di samping itu, tidak didapatkan bukti terjadinya perkembangan organisme yang resisten. Dua kelompok lain melaporkan tidak ada masalah dengan kelarutan atau efek

sampling dalam jangka pendek (3 bulan<sup>14</sup> dan 6 bulan<sup>15</sup>) studi dengan gentamisin dan heparin. Gentamicin bersifat toksik bagi *Staphylococcus* pada kadar yang tinggi, yang diam didalam kateter double lumen.<sup>16</sup> Selain itu, penelitian yang sama belum pernah dilakukan sebelumnya di RS dr. Saiful Anwar serta belum ada data penelitian mengenai infeksi terkait penggunaan kateter DL penderita HD kronik dari pusat hemodialisa lain di Indonesia.

Dari PERNEFRI sendiri, belum merupakan suatu standar operasional pemberian injeksi antibiotik secara intraluminal pada penderita hemodialisa kronik yang menggunakan kateter DL sebagai akses vaskular sementara.

Dengan ini, peneliti ingin dilakukannya penelitian ini dengan bertujuan untuk menentukan tingkat kejadian infeksi penderita hemodialisa kronik di RSU dr. Saiful Anwar dengan akses vaskularnya menggunakan kateter DL.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Rumusan masalah dalam penelitian ini adalah :

1. Apakah pemberian gentamicin secara intraluminal pada kateter double lumen, memperlambat kejadian infeksi?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

### ***Umum :***

Mengetahui pengaruh pemberian antibiotik *gentamicin intraluminal* terhadap kejadian infeksi terkait penggunaan kateter double lumen

### ***Khusus :***

1. Menentukan apakah pemberian antibiotik *gentamicin intraluminal* memperlambat kejadian infeksi terkait penggunaan kateter double lumen pada penderita yang menjalani hemodialisa kronik
2. Mengetahui mikroorganisme penyebab infeksi serta sensitivitas antibiotik terhadap mikroorganisme penyebab infeksi

## **1.4 Manfaat Penelitian**

### ***Klinik :***

- Diperoleh pengetahuan durasi lama waktu penggunaan kateter double lumen bebas infeksi
- Diperoleh pengetahuan mikroorganisme penyebab infeksi, serta sensitivitas mikroorganisme penyebab infeksi

### ***Akademik :***

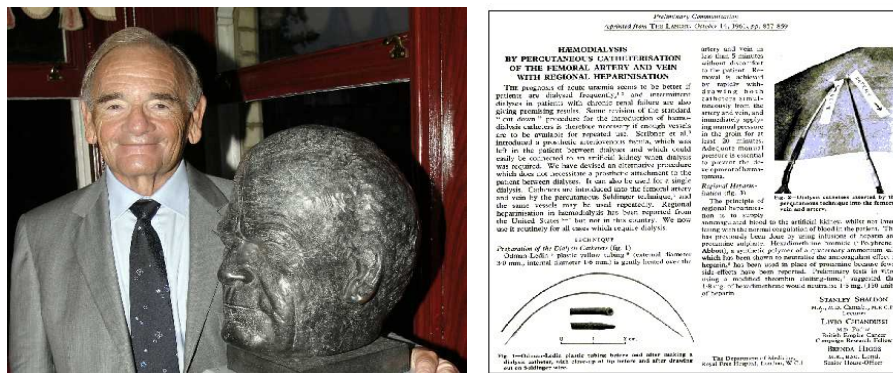
- Diperoleh pengetahuan tingkat kejadian infeksi penderita yang menjalani hemodialisa kronik dengan kateter double lumen

## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### 2.1 Sejarah

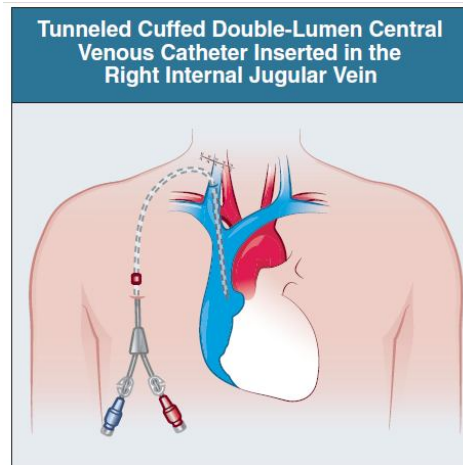
Penggunaan kateter sebagai akses vaskular hemodialisa mulai dikenal pada tahun 1961, Stanley Shaldon dan rekan-rekannya pertama kali menjelaskan mengenai kateterisasi arteri femoralis sebagai akses vascular untuk dialisis. Uldall dan rekan-rekannya pertama kali melaporkan penggunaan teknik pertukaran kawat pemandu dengan menusuk vena subklavia untuk penempatan kateter dialisis sementara pada tahun 1979. Pada akhir 1980-an penggunaan implan operasi kateter double lumen bertunnel diperkenalkan, namun penggunaannya belum menjadi luas.<sup>21,24</sup>



**Gambar 2.1.** Kiri : Stanley Shaldon dengan patung gambarnya di London, tahun 2004;  
Kanan : Hemodialisis dengan kateterisasi perkutaneus oleh Stanley Shaldon

(Sumber : INTERNATIONAL SOCIETY OF BLOOD PURIFICATION , 22nd Annual Meeting September 3 - 5, 2004 in London. <http://www.isbp.org/>)





**Gambar 2.2.** Kateter double lumen dimasukkan ke dalam vena jugularis internal

## **2.2 Infeksi Terkait Penggunaan Kateter Hemodialisa**

### **2.2.1 Definisi Infeksi Kateter Hemodialisa**

Definisi infeksi kateter (*Catheter related bacteremia/CRB*) pada hemodialisis bervariasi dari penulis ke penulis dalam literatur; Namun, berdasarkan Pusat Pengendalian dan Pencegahan Penyakit (*CDC, Centers for Disease Control and Prevention*), *CRB* harus dicurigai pada pasien dengan kultur darah positif dengan atau tanpa demam dan tidak ada tanda-tanda lokalisasi infeksi lain.

- *Definite blood stream infection* : didefinisikan sebagai terdeteksinya mikroorganisme yang sama dari ujung kateter double lumen dan dari darah perifer serta tidak didapatkan adanya sumber infeksi lain dengan jelas
- *Probable blood stream infection* : didefinisikan sebagai penurunan suhu badan sampai batas normal setelah dilakukan pengangkatan kateter dan dari pemeriksaan kultur darah perifer dikonfirmasi adanya infeksi tetapi pada ujung kateter double lumen tidak dikonfirmasi adanya infeksi, atau

sebaliknya, di mana sampel ujung kateter dikonfirmasi adanya infeksi tetapi pada kultur darah perifer tidak dikonfirmasi adanya infeksi serta pada pasien tidak didapatkan sumber infeksi lain dengan jelas.

- *Possible blood stream infection* : didefinisikan sebagai penurunan suhu badan sampai batas normal setelah pengangkatan kateter tanpa adanya konfirmasi laboratorium adanya infeksi pada pasien dengan gejala infeksi tetapi tidak didapatkan sumber infeksi lain dengan jelas.

Mengingat komplikasi sistemik yang signifikan dari *CRB* termasuk sepsis, infeksi metastatik, dan kematian, banyak penekanan pada pencegahan dan pengelolaan kateter yang terinfeksi.<sup>24,27</sup>

### **2.2.2 Epidemiologi**

Insiden dialisis terkait dengan infeksi pada kateter dilaporkan adalah 2,5-5,5 kasus per 1.000 kateter perhari, atau 0,9-2,0 episode per pasien-tahun.<sup>25,28</sup> Risiko bakteremia adalah tertinggi pada pasien hemodialisis yang menggunakan kateter double lumen sebagai akses vaskular, dan meningkat secara linear dengan durasi penggunaan kateter. Sebuah penelitian prospektif terhadap kejadian bakteremia pada sepuluh pusat hemodialisis *hospital-based* menemukan bahwa 15,2% dari episode terjadi pada pasien dengan aVF atau akses graft, dan 84,8% pada pasien dengan kateter double lumen ( $P < 0,001$ ).<sup>22,29</sup>

**Tabel 2.1.** Frekuensi dan Komplikasi bakteremia terkait dengan kateter pada pasien HD<sup>18</sup>

Reference	Frequency of Bacteremia (1,000 patient-days)	Metastatic Infection (%)	Severe Sepsis (%)
Marr et al, <sup>6</sup> 1997	3.9	22	NA
Saad, <sup>29</sup> 1999	5.5	3.5	5.8
Beathard, <sup>32</sup> 1999	3.4	3.2	NA
Tanriover et al, <sup>7</sup> 2000	NA	8.7	10.1
Mokrzycki et al, <sup>21</sup> 2000	2.5		
Krishnasami et al, <sup>8</sup> 2002	5.4	9.7	8.1
Stevenson et al, <sup>46</sup> 2002	2.4		
Schwab et al, <sup>19</sup> 2002	2.5		
Dogra et al, <sup>18</sup> 2002	2.7		
Lok et al, <sup>20</sup> 2003	2.5		
Poole et al, <sup>15</sup> 2004	4.6	4.4	2.9

NOTE. The frequency of bacteremia is calculated by dividing the total number of catheter-related bacteremia episodes by the total number of catheter-days.  
Abbreviation: NA, not available.

Dengan demikian, jumlah tahunan diproyeksikan episode bakteremia terkait dengan kateter DL adalah 67.500 hingga 150.000. Sekitar 10% dari pasien akan dirawat di rumah sakit dengan sepsis berat (hemodinamik yang tidak stabil atau demam tinggi dengan menggigil) maupun infeksi metastatik (**Tabel 2.1**). Ini berarti untuk sekitar 7.000 hingga 15.000 komplikasi serius bakteremia terkait dengan kateter setiap tahunnya di Amerika Serikat. Dengan demikian, *CRB* merupakan penyebab utama morbiditas dan mortalitas di antara pasien hemodialisis, serta meningkatkan biaya perawatan di bidang kesehatan.<sup>18</sup>

Program Surveilans Infeksi Nosokomial Kanada menemukan peningkatan risiko relatif dari bakteremia pada pasien dengan kateter double lumen bermanset atau uncuffed, dibandingkan dengan pasien dengan aVF (risiko relatif [RR] 8,49, 95% CI 3,03-23,78 untuk kateter bermanset; RR 9,87, 95% CI 3,46-28,20 untuk kateter uncuffed). Dalam studi Hemo (percobaan multicenter klinis acak yang dirancang untuk mengevaluasi efek dari dosis hemodialisis dan fluks pada morbiditas dan mortalitas), kateter pada 32% dari pasien studi dengan akses yang berhubungan dengan infeksi meskipun kateter digunakan hanya pada 7,2% dari akses vaskular.<sup>22,25</sup>

Komplikasi serius, termasuk endokarditis infeksi, artritis septik, emboli septik, osteomyelitis, abses epidural dan sepsis berat, telah dilaporkan di 20% kasus. *S. aureus* sebagai bakteri yang dominan diisolasi dari pasien dengan komplikasi yang paling berat bermetastasis sebagai akibat dari kecenderungan *S. aureus* untuk katup jantung dan tulang. Infektif endokarditis, yang merupakan salah satu komplikasi yang mengancam jiwa dari sebagian besar *CRB*, diamati terutama pada sistem akses yang terdiri dari bahan buatan eksogen, seperti grafts politetrafluoroetilena atau kateter double lumen. Marr dkk, menemukan bahwa 9 dari 41 (22%) pasien bakteremia berkembang menjadi osteomielitis, artritis septik, infeksi endokarditis atau kematian. Dalam studi lain, Marr dkk melaporkan 65 episode bakteremia yang terkait *S. aureus* (1,2 episode per 100 pasien-bulan) dengan komplikasi yang terjadi pada 44% dari pasien, termasuk endokarditis infeksi sebesar 12%.<sup>19-22</sup>

Tingginya tingkat *CRB* terkait dengan komplikasi pada tingginya insiden rawat inap dan biaya yang meningkat dalam sistem pelayanan kesehatan. Analisis retrospektif dari *US Renal Data System* mengungkapkan bahwa 20,7% dari 11.572 pasien dirawat untuk komplikasi bakteremia *S. aureus*, dan bahwa 11,8% telah *readmitted* dalam waktu 12 minggu untuk perawatan yang berkaitan dengan infeksi *S. Aureus*. Dalam studi ini, biaya rata-rata ke Medicare untuk masuk indeks adalah US \$ 17.307. Biaya episodik rata-rata untuk pasien dengan satu komplikasi adalah \$ 25.804. Durasi rata-rata lama tinggal di rumah sakit adalah 13,0 hari, meningkat 4-7 hari jika komplikasi berkembang.<sup>17-22</sup>

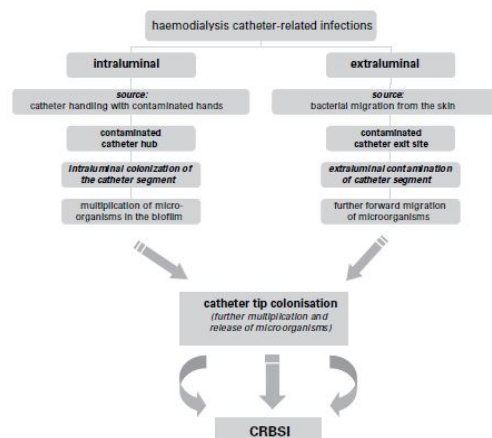
**Tabel 2.2.** Jenis akses vaskular dan tingkat kejadian infeksi <sup>19-21,30</sup>

Vascular access type	infection rate
[A] Untunnelled central venous catheters	5.0 episodes /1000 catheter-days (range 3.8–6.5 episodes/1000 catheter-days)
Femoral	7.6 episodes/ 1000 catheter-days (>10% after one week)
Internal jugular	5.6 episodes/ 1000 catheter-days (>10% after 2–3 weeks)
Subclavian	2.7 episodes/1000 catheter-days (>10% after 4 weeks)
[B] Tunnelled cuffed central venous catheters	3.5 episodes/1000 catheter-days (range 1.6–5.5 episodes/1000 catheter-days)
[C] polytetrafluoroethylene arteriovenous graft	0.2 episodes/patient-year
[D] Primary arteriovenous fistula	0.05 episodes/patient-year

### 2.2.3 Patogenesis

Kateter DL mendapatkan koloni baik melalui jalur ekstraluminal (berhubungan dengan kulit) atau intraluminal (berhubungan dengan penghubung kateter dan perfusi). Pada kasus pertama, organisme bermigrasi dari tempat insersi kulit sepanjang kateter sampai ke ujung kateter, akhirnya mencapai aliran darah. Pada kasus kedua, hub kateter yang terkontaminasi selama manipulasi kateter dialisis oleh petugas kesehatan. Koloni bakteri kemudian menyebar melalui lumen kateter. Untuk jangka panjang, terutama kateter yang bermanset dan/atau diinsersi melalui tindakan pembedahan, penghubung adalah sumber utama dari kolonisasi kateter (**Gambar 2.3**).<sup>18-</sup>

22,30



**Gambar 2.3.** Patogenesis CRB <sup>18,19,22,30</sup>

#### 2.2.4 Presentasi Klinis dan Diagnosis CRB

Bakteremia yang terkait dengan kateter (*CRB, Catheter-Related Bacteremia*) harus dicurigai secara klinis ketika seorang pasien hemodialisis dengan kateter dialisis datang dengan adanya keluhan demam atau menggigil. Tiga studi prospektif baru-baru ini mengamati hasil kultur darah positif pada 59% sampai 81% dari pasien dengan gejala demam dan menggigil. Pertumbuhan patogen dari kultur darah dalam pengaturan klinis untuk mengkonfirmasi bakteremia, namun tidak menetapkan kateter sebagai sumber bakteremia. Sebagai contoh, adalah mungkin bahwa pasien mengalami bakteremia dari sumber lain, misalnya, pneumonia atau infeksi kaki. Diagnosis *definite CRB* dapat dilakukan bila biakan darah yang diperoleh baik dari sampel ujung kateter DL maupun dari sampel darah perifer tumbuh organisme yang sama. Selain itu, jumlah koloni harus 5 sampai 10 kali lipat lebih besar pada sampel kultur ujung kateter DL daripada sampel kultur darah perifer. Karena kultur darah kuantitatif tidak tersedia di banyak laboratorium mikrobiologi, pendekatan tidak langsung mengharuskan menunjukkan bahwa kultur darah yang diperoleh dari kateter menjadi positif setidaknya 2 jam lebih awal dari yang diperoleh dari pembuluh darah perifer (**Gambar 2.4**).<sup>17-22</sup>



**Gambar 2.4.** Infeksi kateter dialysis

(Sumber : Courtesy Dr.IM Leidig, Rumah Sakit Universitas Erlangen, Jerman.)

Untuk mendapatkan kultur darah perifer pada pasien yang menjalani HD, merupakan suatu tantangan ketika pasien tersebut merupakan pasien rawat jalan. Pembuluh darah vena perifer sering tidak dapat diakses karena kehabisan vena dari akses vaskuler sebelumnya yang gagal, dan darah perifer tidak dapat diperoleh dari ekstremitas dengan fistula yang matang. Dalam sebuah penelitian prospektif baru-baru ini, pembuluh darah vena perifer tidak dapat digunakan untuk mendapatkan kultur darah pada 39% pasien dengan dugaan *CRB*. Selain itu, tidak ada perbedaan antara kultur darah diambil dari kateter atau vena perifer jika kultur diambil selama sesi dialisis. Vena femoralis dapat digunakan untuk mendapatkan kultur darah perifer pada pasien rawat inap di rumah sakit tanpa sesuai dengan pembuluh ekstremitas atas, tetapi opsi ini tidak layak untuk pasien rawat jalan di unit dialisis.<sup>18,19,21</sup>

Jika kultur darah hanya diperoleh dari lumen kateter DL, ada risiko membuat diagnosis positif palsu dari bakteremia karena ini mungkin hanya menunjukkan kolonisasi. Dalam studi pasien kanker dengan kateter vena sentral yang digunakan untuk kemoterapi, hasil kultur kateter negatif sebenarnya menyingkirkan diagnosis *CRB*. Namun ketika hasil kultur kateter positif, diagnosis klinis *CRB* dibuat hanya 63%. Dengan tidak adanya kultur darah secara bersamaan dari kateter dan vena perifer, diagnosis klinis *CRB* perlu menyingkirkan kemungkinan infeksi dari sumber infeksi yang lain. Karena sebagian besar unit dialisis di Amerika Serikat yang berdiri sendiri, yakni, secara geografis terpisah dari rumah sakit atau laboratorium klinis, dan tidak memiliki nephrologist yang secara fisik hadir setiap saat, tidak praktis untuk melakukan evaluasi klinis lengkap atau memperoleh pemeriksaan laboratorium tambahan. Untuk tujuan praktis,

perawat dialisis melakukan evaluasi yang difokuskan singkat untuk menyaring sumber infeksi lain (misalnya, batuk produktif, disuria, atau infeksi kulit).<sup>17-19,22,30</sup>

Beberapa studi klinis prospektif telah merancang sebuah sistem klasifikasi yang terdiri dari pasti, kemungkinan besar, atau mungkin suatu *CRB* untuk menunjukkan berbagai tingkat kepercayaan. Dalam sistem klasifikasi, diagnosis pasti *CRB* dibuat jika kultur darah positif tumbuh organism yang sama dari kultur darah perifer dan kultur ujung kateter DL dan jumlah koloni dari kultur kateter lebih besar dari 10 kali lipat daripada yang diperoleh dari pembuluh darah perifer. Kemungkinan *CRB* didiagnosis jika hasil kultur darah yang positif dan tidak ada bukti untuk sumber infeksi lainnya selain kateter. Sebuah kateter DL mungkin terkait dengan bakteremia, disimpulkan jika gejala klinis infeksi (demam, menggigil, dan lain-lain) dari pasien membaik setelah pengangkatan kateter dan hasil kultur darah negatif dan tidak ada bukti untuk sumber infeksi lain selain kateter. Penggunaan definisi yang paling ketat mungkin melewatkan beberapa kasus yang sebenarnya adalah *CRB*, sedangkan penggunaan definisi setidaknya ketat lebih dapat mendiagnosa adanya *CRB*.<sup>17-19,22</sup>

#### **2.2.5 Faktor Risiko *CRB***

Beberapa faktor meningkatkan risiko infeksi terkait dengan penggunaan kateter DL sebagai akses vaskular sementara pada pasien HD kronik. Kemungkinan *CRB* lebih besar di antara pasien dengan *CRB* sebelumnya dan kelompok dengan terapi imunosupresif, tapi tidak lebih besar di antara pasien yang terinfeksi human immunodeficiency virus (HIV) sebelumnya. Hipoalbuminemia meningkatkan kemungkinan episode



berulang dari *CRB* antara pasien yang diobati untuk *CRB* awal. Faktor klinis lainnya, termasuk usia, jenis kelamin, ras, dan status diabetes melitus, belum terbukti sebagai penyebab langsung dari *CRB*. Risiko kumulatif untuk infeksi adalah proporsional dengan durasi ketergantungan kateter.<sup>17-21,26</sup>

Beberapa faktor yang saling terkait telah diusulkan untuk ikut serta dalam patogenesis *CRB* (**Gambar 2.5**). Seseorang dengan gangguan kekebalan tubuh pada tahap akhir penyakit ginjal, yang disebabkan oleh disfungsi neutrofil dalam pengaturan kelebihan zat besi, hiperparatiroidisme dan retensi zat terlarut uremik, telah terlibat. Prosedur hemodialisis mungkin memiliki peran dalam meningkatkan resiko bakteremia melalui kontaminasi dialisat atau peralatan, dalam pengolahan air, atau penggunaan kembali dialyzer. Kateter sendiri dapat terlibat dalam empat jalur patogen berbeda : kolonisasi ujung kateter dengan saluran kulit dengan flora kulit; kolonisasi lumen kateter yang disebabkan oleh kontaminasi; hematogen pembenihan kateter dari tempat lain yang terinfeksi, dan kontaminasi dari lumen kateter dengan peralatan infus. Resistensi terhadap terapi antibiotik, hasil dari adhesi bakteri pada permukaan pembentukan biofilm dan kateter, juga bisa memiliki peran dalam pengembangan bakteremia. *Passerini et al.* mendeteksi biofilm pada 100% kateter yang dikeluarkan dari 26 pasien unit perawatan intensif; terdapat bakteri pada 88% biofilm dari kateter. Laporan faktor risiko lokal, seperti kebersihan yang rendah, oklusif yang transparan, kelembaban di sekitar lokasi insersu kateter. Kolonisasi *S. aureus* hidung dan infeksi yang berdekatan, mendukung peran kolonisasi bakteri dalam patogenesis *CRB*.<sup>17-19,21,22,30</sup>

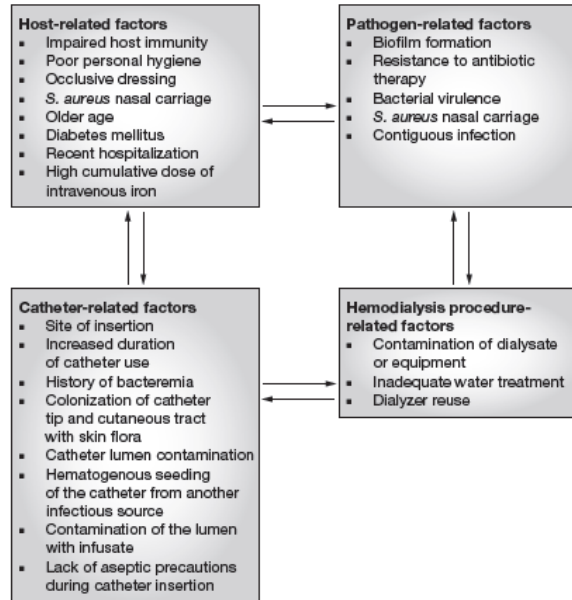
Tempat insersi kateter, durasi penggunaan kateter dan riwayat bakteremia sebelumnya semua mempengaruhi kemungkinan *CRB*. Dalam

studi observasional prospektif dari 129 tunnel, kateter DL hemodialisis, infeksi kateter lebih sering diamati pada pasien dengan pengangkutan *S. aureus* hidung, sebelumnya bakteremia, dan durasi waktu penggunaan kateter yang lebih lama. Insiden *CRB* dengan lokasi insersi berhubungan dengan kateter bermanset tunnel secara signifikan lebih rendah pada 2 minggu dibandingkan dengan kateter nontunneled (2,9 vs 12,8 episode per 1.000 kateter-hari;  $P < 0,001$ ). Insiden *CRB* berhubungan dengan kateter nontunneled tertinggi untuk kateter femoral, diikuti dengan kateter jugularis internal kemudian kateter subklavia (masing-masing 7, 6; 5, 6; dan 0,7 episode per 1.000 kateter-hari). Perlu dicatat bahwa risiko rendah infeksi dengan kateter subklavia mungkin tidak berlaku untuk kateter tunnel, dan bahwa lokasi subklavia dikaitkan dengan tingkat tertinggi dari masa depan kateter terkait dengan stenosis vena sentral. Selanjutnya, meskipun durasi patensi kateter primer adalah secara substansial lebih pendek untuk kateter femoral tunnel dibandingkan dengan tunnel kateter jugularis interna, kelangsungan hidup bebas infeksi adalah sama pada kedua kelompok.<sup>17,18,20</sup>

Faktor risiko lain untuk *CRB*, termasuk usia yang lebih tua, dosis total intravena zat besi yang lebih tinggi, peningkatan dosis rekombinan eritropoietin manusia, kadar hemoglobin rendah, kadar albumin serum yang rendah, diabetes mellitus, aterosklerosis perifer, dan rawat inap atau operasi terakhir. Meskipun peningkatan risiko *CRB* pada pasien immunosupresif telah dilaporkan, tingginya tingkat *CRB* tidak ditemukan di antara pasien terinfeksi HIV.<sup>22</sup>

Baik hubungan antara rasio pengurangan urea dengan infeksi maupun risiko relatif 9% lebih rendah infeksi terkait kematian untuk setiap kenaikan 0,1-unit di kolom tunggal  $Kt / V$  dilaporkan oleh Bloembergen dkk.

dikonfirmasi oleh Hemo-studi juga tidak menemukan hubungan antara infeksi terkait kematian dan fluks membran dialisis.<sup>22</sup>



**Gambar 2.5.** Hubungan antara faktor yang terkait dengan CRB<sup>19,121,22</sup>

### 2.2.6 Organisme mikrobiologi yang bertanggung jawab untuk CRB

Organisme yang bertanggung jawab untuk dialisis terkait CRB adalah Gram-positif pada dua-pertiga kasus, terutama *S. epidermidis* dan *S. aureus* (Tabel 2.3). Agen bakteri penyebab lainnya adalah batang enterococci dan Gram-negatif. Sebuah studi observasional dari 114 episode hemodialisis CRB menunjukkan bahwa 70,7% dikaitkan dengan organisme Gram-positif saja, 17,9% dengan organisme Gram-negatif saja, 9,8% dengan kedua organisme Gram-positif dan Gram-negatif, dan 1,6% dengan organisme tahan asam. *Bolan et al.* melaporkan wabah CRB pada 27 dari 140 pasien hemodialisis dari pusat tunggal di Louisiana terinfeksi berkembang pesat mikobakteri; dari 26 isolat diidentifikasi, 25 adalah *Mycobacterium chelonae* ssp. abses dan satu adalah organism seperti *M. chelonae*. *Summers et al.* melaporkan satu kasus *Mycobacterium tuberculosis* menyebabkan infeksi

dilokasi keluar dari tempat insersi kateter. Meskipun kasus isolat mikobakteri dan jamur sebagai penyebab *CRB* jarang terjadi, ini harus dianggap sebagai kemungkinan agen etiologi pada pasien dengan faktor risiko yang mungkin mempengaruhi mereka untuk terjadinya infeksi tersebut.<sup>17-19,21,26,30</sup>

**Tabel 2.3** Organisme yang berhubungan dengan *CRB* <sup>18</sup>

Organism	Percentage reported*
Gram-positive cocci	52–85%
<i>Staphylococcus aureus</i>	22–60%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	9–13%
Meticillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	6–29%
<i>Enterococcus faecalis</i>	2–18%
Gram-negative bacilli	20–28%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2–15%
<i>Enterobacter cloacae</i>	9%
<i>Escherichia coli</i>	10%
<i>Acinetobacter</i> species	13%
<i>Serratia marcescens</i>	1–2%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	6%
Polymicrobial	16–20%
Acid-fast organisms	Rare
Fungi	Rarely reported

\*Percentages do not add up to 100% because data are drawn from different sources.

Sebagian besar organisme Gram-positif yang bertanggung jawab terhadap *CRB* adalah cocci, termasuk *S. epidermidis*, *S. aureus* dan *Enterococcus faecalis* (**Tabel 2.4**); ada beberapa kasus infeksi spesies *Corynebacterium*. Penyebab organisme Gram negatif telah termasuk *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter* dan *Serratia sp*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, dan *Escherichia coli*. Data pengamatan menunjukkan bahwa pasien terinfeksi HIV yang menjalani HD mungkin mengalami peningkatan risiko *CRB* disebabkan oleh bakteri batang gram-negatif dan jamur.<sup>17-19,21,22,26</sup>

Prevalensi pengangkutan *S. aureus* hidung pada pasien hemodialisis adalah 35-62%, faktor yang mungkin mempengaruhi pasien untuk bakteremia *S. aureus*. Zimakoff *et al.* menemukan bahwa *CRB* dengan *S. aureus* terjadi paling sering pada pasien yang memiliki kolonisasi di hidung;

lebih dari 50% pasien yang terinfeksi, strain yang sama dari *S. aureus* terdeteksi pada hidung (atau kulit) dan kateter. Pada pasien hemodialisis dengan CRB, *S. aureus* merupakan faktor risiko independen untuk kedua komplikasi infeksi dan kegagalan pengobatan bakteremia. Sebuah pusat studi retrospektif yang dilakukan di Denmark menemukan bahwa, dibandingkan dengan pasien bukan dialisis, mereka yang menjalani dialysis (379 hemodialisis dan 31 pasien dialisis peritoneal) empat kali lebih mungkin meninggal akibat terinfeksi *S. aureus* pada CRB (5,3% vs 1,3%;  $P < 0,001$ ).<sup>22</sup>

**Tabel 2.4.** Isolat mikrobiologi CRB pada Pasien Hemodialisis<sup>18,19</sup>

Reference	No. of CRBs	Gram-Positive (%)	<i>S aureus</i> (%)	<i>S epidermidis</i> (%)	<i>Enterococcus</i> (%)	Gram-Negative (%)	1 Organism (%)	$\geq 2$ Organisms (%)
Marr et al, <sup>6</sup> 1997	62	65	44	14	5	24	89	11
Saad, <sup>29</sup> 1999	86	67	22	40	20	45	79	21
Beathard, <sup>32</sup> 1999	123	86	30	37	17	33		
Tanriover et al, <sup>7</sup> 2000	69	64				36		
Mokrzycki et al, <sup>21</sup> 2000	28	95	74	7	2	5	96	4
Krishnasami et al, <sup>8</sup> 2002	98	61	3	32	15	39	80	20
Lok et al, <sup>20</sup> 2003	26	77	23	42	8	19		
Poole et al, <sup>18</sup> 2004	83	72	21	41	10	28	84	16

NOTE. Totals may exceed 100% because of polymicrobial infections. Only studies reporting 25 or more episodes of catheter-related bacteremia have been included.  
Abbreviation: CRB, catheter-related bacteremia.

### 2.2.7 Pencegahan CRB

Hambatan profilaksis pada mekanisme kolonisasi dan infeksi mungkin ditargetkan sebagai cara intervensi terapeutik yang berbeda. Salah satu intervensi adalah untuk mencegah migrasi luminal bakteri dari tempat keluar. Uji klinis pertama yang kuat untuk memeriksa antibiotik topikal di lokasi insersi kateter adalah oleh *Sesso et al*, yang menguji efektivitas salep mupirocin dalam menurunkan kolonisasi kulit dan bakteremia *S. aureus*. Dalam studi prospektif acak dari 136 pasien, mereka menunjukkan bahwa infeksi di lokasi insersi lebih rendah pada mupirocin versus kelompok kontrol (4,3 vs 23,9%,  $p = 0,001$ ). Bakteremia terkait *S. aureus* diamati pada

dua pasien dalam kelompok mupirocin (0,71 episode per 1.000 pasien-hari) dan di 15 pada kelompok kontrol (8,92 per 1.000 pasien-hari;  $p < 0,001$ ). Penelitian ini dilakukan pada kateter dialisis sementara. Lok dkk melaporkan pada 169 pasien dialisis dengan kateter permanen pada vena jugularis interna dengan menggunakan triple-antibiotik salep polysporin dapat menurunkan tingkat kejadian *CRB* dibandingkan dengan plasebo dalam percobaan double-blind secara acak. Mereka menunjukkan bahwa jumlah infeksi per 1.000 kateter-hari (4,10 vs 1,02,  $p < 0,0001$ ), bakteremia per 1.000 kateter-hari (2,48 vs 0,63;  $p = 0,0004$ ), dan kematian (13 vs 3,  $p = 0,0041$ ) adalah lebih besar pada kelompok plasebo dibandingkan dengan kelompok Polysporin. James dkk, melakukan meta-analisis dari semua studi yang tersedia dengan antibiotik topikal dan menunjukkan bahwa agen ini mengurangi tingkat *CRB* (0,10 vs 0,45 kasus per 100 kateter-hari), dikumpulkan rasio risiko 0,22 (interval kepercayaan 95% [CI] 0,12-0,40) dibandingkan dengan kontrol. Selanjutnya, data yang diperoleh menunjukkan penurunan pengangkatan kateter karena komplikasi dan rawat inap karena infeksi. Hasil ini akan berimplikasi pada penghematan dalam hal kesehatan terkait biaya untuk akses vaskular HD dan mengurangi konsumsi sumber daya.<sup>17-19,21</sup>

Begitu ada penetrasi luminal mikroorganisme patogen dalam kateter, persentase *CRB* tergantung pada beban total mikroorganisme. Oleh karena itu, banyak percobaan telah menyelidiki kemanjuran menggunakan kunci antibiotik sebagai tindakan pencegahan yang proaktif dalam mengurangi bakteremia. Studi pertama, pada tahun 2002 oleh Dogra dkk, membandingkan kemanjuran heparin dengan kombinasi gentamisin / sitrat dalam mencegah kateter terkait infeksi pada 83 pasien. Analisis

menunjukkan kelangsungan hidup rata-rata kateter bebas infeksi dari 282 hari (95% CI 272-293 hari) pada kelompok gentamisin vs 181 hari (95% CI 124-237 hari) pada kelompok heparin (log rank 9,58,  $p = 0,002$ ). Disesuaikan RR untuk kelangsungan hidup kateter bebas infeksi adalah 0,10 (95% CI 0,01-0,92) pada kelompok gentamisin / sitrat ( $p = 0,042$ ). Bahkan, ditemukan bahwa trisodium sitrat memiliki tidak hanya sifat antikoagulan tetapi juga sifat antimikroba. Weijmer dkk, membandingkan trisodium sitrat 30% dengan heparin 5.000 U / ml dalam percobaan acak multisenter, double-blind. Studi mereka menunjukkan tidak ada perbedaan dalam masalah aliran kateter atau pengangkatan prematur untuk heparin dibandingkan dengan kelompok sitrat (3,6 per 1.000 kateter hari versus 3,2 per 1.000 hari kateter, RR 0,92, 95% CI 0,54-1,55,  $p = 0,75$ ). Namun, sitrat menurunkan risiko *CRB* sebesar 75%, yang menghentikan studi sebelum waktunya. Para penulis menyimpulkan bahwa sitrat harus dianggap sebagai alternatif pengganti untuk heparin sebagai kunci kateter memberikan patensi yang sebanding, biaya yang lebih murah, dan pencegahan *CRB*.<sup>22</sup>

Dalam meta-analisis yang paling komprehensif sampai saat ini, Yahav dkk menunjukkan bahwa antibiotik kunci kateter mengurangi *CRB*, dengan jumlah yang diperlukan untuk mengobati dari empat pasien. Studi mereka menghasilkan 11 uji klinis acak yang terdiri dari 924 pasien di mana solusi antibiotik kunci secara signifikan mengurangi *CRB* (RR 0,44, 95% CI 0,38-0,50) dan penurunan tingkat pengangkatan kateter (RR 0,35 95% CI 0,23-0,55) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Kesimpulan mereka adalah bahwa solusi antibiotik kunci kateter harus digunakan dalam praktek klinis rutin. Sebuah meta-analisis oleh Jeffer dkk, menemukan tujuh uji klinis acak di mana solusi kunci kateter yang digunakan untuk mencegah *CRB*.

Antibakteri ini dan dan solusi antibiotik kunci kateter mengurangi frekuensi *CRB* tanpa efek samping. Kejadian *CRB* adalah 7,72 kali lebih sedikit ketika menggunakan solusi antibiotik kunci.<sup>22</sup>

**Tabel 2.5.** Solusi kunci kateter untuk Profilaksis<sup>17</sup>

Reference	Type of Lock Solution	Rate of CRB (per 1,000 catheter-days)	
		Control	Intervention
Dogra et al., 2002	Gentamicin	4.2	0.3
McIntyre et al., 2004	Gentamicin	4.0	0.3
Kim et al., 2006	Gentamicin/ cefazolin	3.1	0.4
Nori et al., 2006	Gentamicin	3.1	0.0
	Minocycline		0.4
Saxena et al., 2006	Cefotaxime	3.6	1.7
Allon, 2003	Taurolidine	5.6	0.6
Betjes and van Agteren, 2004	Taurolidine	2.1	0.0
Weijmer et al., 2005	30% citrate	4.1	1.1

*CRB = catheter-related bacteremia. Source: Allon M, Clin J Am Soc Nephrol, 2007,<sup>20</sup> reprinted with permission.*

### 2.2.8 Manajemen *CRB*

Pemilihan antibiotik yang tepat dan keputusan mengenai apakah atau tidak tepat untuk mengangkat kateter adalah dua isu utama dalam pengelolaan *CRB*. Keputusan yang terakhir ini tidak mudah pada pasien yang terbatas atau tidak ada tempat/lokasi alternatif untuk akses vaskular, terutama dalam pengaturan penyakit pembuluh darah perifer yang berat. Dalam kasus seperti itu, penyelamatan kateter telah dicoba, dalam upaya untuk meminimalkan jumlah prosedur terpisah, menghindari penyisipan kateter femoral sementara dan menjaga lokasi akses vena sentral di masa mendatang, seperti penggantian kateter yang berulang berpotensi dapat menyebabkan stenosis vena sentral. Tiga modalitas pengobatan utama yang dieksplorasi adalah pemberian antibiotik sambil membiarkan kateter tetap dilokasi insersinya (penyelamatan kateter); pemberian antibiotik ditambah pertukaran kateter melalui sebuah kawat pemandu; dan pengangkatan segera



kateter diikuti dengan penggantian setelah selang waktu tertentu. Pemberian antibiotik melalui kunci kateter juga telah diteliti (**Gambar 2.6**).<sup>19,21,22,30</sup>

Sejauh ini belum ada penelitian dari tiga strategi diatas dalam manajemen kateter pada pasien HD yang mengami infeksi; bukti yang tersedia berasal dari analisis retrospektif, seri kasus, dan studi observasional prospektif. Meskipun penyelamatan kateter dengan pemberian antibiotik intravena telah dicoba dengan beberapa keberhasilan dalam beberapa penelitian, upaya penyelamatan berhubungan dengan risiko yang signifikan dari komplikasi dan tingkat kegagalan yang tinggi. Dalam studi observasional prospektif dari 36 kateter DL, 11 pasien mengalami 13 episode *CRB* dan berhasil diobati dengan antibiotik tanpa pengangkatan kateter. Sebaliknya, dalam sebuah penelitian prospektif yang lebih besar dari 102 pasien yang menjalani HD, 40% diantaranya mengalami bakteremia, Marr dkk mengamati tingkat kegagalan 68% setelah upaya penyelamatan kateter. Pengangkatan adalah tidak mungkin berhasil ketika patogen adalah organisme Gram-positif (sebagai lawan Gram negatif), tetapi perbedaan ini secara statistik tidak signifikan. Meskipun hampir seperempat dari pasien bakteremia mengalami komplikasi (semua pasien yang terinfeksi organisme Gram-positif), tidak ada komplikasi yang terkait dengan upaya penyelamatan kateter. Para peneliti menyimpulkan bahwa terapi antibiotik tanpa pengangkatan kateter adalah tidak mungkin untuk memberantas *CRB*, tetapi upaya penyelamatan mungkin tidak meningkatkan risiko komplikasi. Keterbatasan penelitian ini meliputi kurangnya kelompok kontrol secara acak dan, mungkin, kurangnya kekuatan untuk mendeteksi perbedaan signifikan secara statistik.<sup>20</sup>

Pemberian larutan antibiotik kunci ke kedua lumen tunnel kateter, untuk menghilangkan biofilm tanpa memerlukan pengangkatan kateter, memiliki sedikit keberhasilan sebagai pilihan pengobatan untuk CRB. Kunci kateter dialisis heparin ditambah vankomisin atau Cefazolin, dan heparin ditambah gentamisin serta ditambah vankomisin atau Cefazolin sebagai tambahan antibiotik sistemik, diteliti secara prospektif pada pasien dengan klinis *CRB* didiagnosis tanpa demam yang persisten atau ketidakstabilan hemodinamik. Protokol sukses, yang didefinisikan sebagai penyelamatan kateter ditambah hilangnya gejala dalam waktu 48 jam dari mulai terapi dan kultur negatif 1 minggu setelah selesai pengobatan, dilaporkan pada 64,5% pasien. Namun, jika disfungsi kateter dikategorikan sebagai kegagalan kateter, tingkat keberhasilan pengobatan adalah hanya 51%. Sebuah studi berikutnya oleh kelompok yang sama menggunakan protokol yang sama melaporkan tingkat keberhasilan penyelamatan kateter 70%, tetapi sepertiga dari semua kasus dikeluarkan dari analisis karena alasan yang mencakup kerusakan kateter dan adanya kasus pasien yang meninggal dunia.<sup>18,19,22,26</sup>

Sebuah penelitian retrospektif membandingkan dua kelompok pasien dengan dialisis *CRB* diobati dengan antibiotik intravena selama 3 minggu, satu kelompok yang dirawat dengan pertukaran kateter melalui kawat pemandu, yang lainnya dengan pengangkatan kateter yang terinfeksi diikuti dengan penggantian setelah 3-10 hari. Waktu kelangsungan hidup bebas infeksi berhubungan dengan kateter berikutnya adalah serupa pada kedua kelompok. Perlu dicatat bahwa pasien yang menderita sakit lebih berat, seperti infeksi pada lokasi insersi kateter, mereka yang masih demam setelah 48 jam pemberian antibiotik, dan mereka dengan sepsis yang berat dan pasien yang kateter tidak diganti dalam waktu 10 hari, dikeluarkan dari

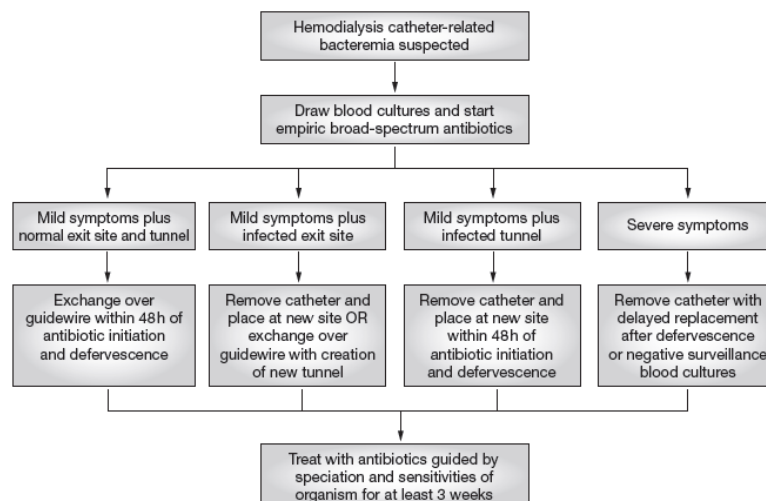
analisis. Selain itu, tugas untuk kelompok perlakuan terjadi pada kebijaksanaan individual dari nephrologists dan sebagian besar disutradarai oleh kesan subjektif dari keparahan gejala penyakit. Hal ini dapat mengakibatkan bias dengan indikasi.<sup>22,26,30</sup>

Shaffer melaporkan manajemen awalnya berhasil dari dialisis *CRB* dari 10 pasien mengalami pertukaran kawat pemandu sambil menjaga lokasi insersi vena yang sama. Tiga pasien membutuhkan pertukaran kedua untuk menghilangkan infeksi. Robinson dkk, melaporkan serangkaian 23 kasus diobati dengan pertukaran kateter melalui kawat pemandu ditambah dengan pemberian antibiotik selama 3 minggu secara parenteral. Meskipun tidak ada pasien menunjukkan tanda-tanda infeksi saluran terowongan dan semua defervesced dalam waktu 48 jam dari mulai terapi antibiotik, bakteremia kembali berulang pada 18% pasien setelah 90 hari follow-up.<sup>22</sup>

Beathard melaporkan serangkaian studi prospektif observasional di mana manajemen kateter berdasarkan presentasi klinis. Pasien dengan gejala minimal dan lokasi insersi kateter DL serta lumen kateter terlihat normal menjalani pertukaran kateter melalui kawat pemandu dalam waktu 48 jam dari pemberian antibiotik (n = 49); pasien dengan gejala minimal ditambah infeksi lumen kateter atau infeksi pada lokasi keluarnya kateter menjalani pertukaran dengan kawat pemandu serta dilakukan pemasangan kateter yang baru (n = 28). Kateter dicabut dari pasien yang datang dengan gejala klinis yang berat, dan diganti setelah penurunan suhu badan sampai normal (n = 37). Semua pasien diobati dengan pemberian antibiotic selama 3-minggu, kemudian antibiotik disesuaikan berdasarkan hasil kultur dan sensitivitas yang didapat. Angka kesembuhan, didefinisikan sebagai interval 45-hari bebas gejala setelah selesai pemberian antibiotik, adalah 87,8%, 75,0% dan

86,5% di bursa, baru-terowongan, dan kelompok tertunda-pengganti, masing-masing. Sebuah perbedaan yang signifikan terdeteksi antara pertukaran kateter dan kelompok dengan insersi kateter yang baru ( $P = 0,025$ ). Perlu dicatat bahwa hasil diklasifikasikan sebagai tak tentu dalam 10 kasus (9%).<sup>19,21,22</sup>

Sebuah model pengambilan analisis untuk menilai efektivitas biaya dari strategi untuk pengelolaan kateter bermanset terowongan dalam klinis ringan atau tanpa gejala bakteremia mengungkapkan bahwa pertukaran melalui kawat pemandu (dibandingkan dengan penyelamatan kateter atau pengangkatan langsung dengan menunda untuk memasukkan ulang) adalah strategi yang paling hemat biaya ketika kemungkinan kegagalan pengobatan (didefinisikan sebagai bakteremia berulang dalam waktu 3 bulan) kurang dari 25%.<sup>18,19,22,30</sup>



**Gambar 2.6. Management CRB**<sup>19</sup>

### 2.2.9 Pilihan antibiotik

Jika CRB dicurigai, kultur darah harus dilakukan dan pengobatan dengan antibiotik empiris segera dimulai. Sambil menunggu identifikasi dan

spesiasi hasil kultur, pemberian antibiotic awal vankomisin intravena yang memberikan cakupan luas terhadap spektrum organisme gram-positive, termasuk *meticillin-resistant S. aureus (MRSA)* dan aminoglikosida atau sefalosporin generasi ketiga dengan cakupan luas spektrum gram negatif dianjurkan. Telah direkomendasikan bahwa penggunaan harus dibatasi pada pasien dengan alergi beta-laktam atau dengan infeksi serius dengan bakteri Gram-positive yang resisten terhadap beta-laktam seperti *meticillin-resistant S. aureus* atau *S.epidermidis*. Cefazolin, baik tunggal atau dalam kombinasi dengan gentamisin, mungkin menjadi alternatif yang cocok untuk vankomisin. Segera setelah laporan hasil kultur dan uji sensitivitas tersedia, regimen antibiotik dapat disesuaikan untuk membatasi paparan antibiotik yang tidak perlu dan potensi pengembangan organisme yang resisten. Seperti disebutkan sebelumnya, sebagian besar uji coba klinis telah melibatkan pengobatan pasien selama 3 minggu dengan antibiotik intravena (Tabel 2.6).<sup>19,22,26</sup>

### **Kegagalan pengobatan**

Dalam 2-tahun, penelitian prospektif, multisenter observasional dari 226 pasien yang menjalani hemodialisis melalui kateter bermanset terowongan, kegagalan pengobatan didefinisikan sebagai *CRB* berulang dengan organisme yang sama atau kematian dari sepsis yang terjadi pada 12% pasien dalam 3 bulan. Komplikasi infeksi seperti endokarditis, emboli paru septik, osteomielitis, infeksi graft arteriovenosa, dan abses terjadi pada 7% episode bakteremia. Dalam analisis multivariat, baik infeksi *S. aureus* (*odds ratio* 4,2, 95% CI 1,7-10,6) dan penyelamatan kateter (*odds ratio* 5,4, 95% CI 2,2-13,4) adalah prediktor signifikan kegagalan pengobatan setelah

penyesuaian untuk kemungkinan penyebab termasuk diabetes melitus, lokasi keluarnya kateter yang tidak normal, perawatan di rumah sakit, infeksi hepatitis C dan pemberian preparat besi secara intravena. Selain itu, lokasi keluarnya kateter yang tidak normal dikaitkan dengan tingkat signifikan lebih tinggi dari kematian akibat sepsis. Pasien dengan kegagalan pengobatan akibat komplikasi yang terkait *CRB*, harus segera diangkat kateter tersebut.<sup>22</sup>

**Tabel 2.6.** Antimikroba kunci kateter dan Terapi Lokasi Keluar Kateter

<b>Antimicrobial Locks</b>
Sodium citrate (various concentrations: 4%-46.7%)
Gentamicin (4-40 mg/ml) with or without citrate (3%-46.7%) or heparin
Taurolidine-citrate (1.35% taurolidine-4% citrate)
Minocycline (3 mg/ml) + EDTA (30 mg/ml)
Vancomycin (25 mg/ml) + gentamicin (40 mg/ml) + heparin
Cefazolin (10 mg/ml) + gentamicin (5 mg/ml) + heparin
Cefotaxime (10 mg/ml) + heparin
<b>Topical exit site treatment</b>
10% Povidone-iodine ointment
2% Mupirocin ointment
Polysporin ointment
Medihoney
Manuka honey

(Sumber : Dixon BS, Dember LM. Vascular Acces. In: Chandraker A, Mehrotra R, O'Hare AM. Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010.p.303-19)

## 2.3 Disfungsi Kateter

### 2.3.1 Definisi Disfungsi Kateter Hemodialisa

Pedoman National Kidney Foundation Kidney Dialysis Outcomes Quality Initiative (KDOQI) tahun 2006 mendefinisikan disfungsi kateter

sebagai ketidakmampuan untuk mencapai  $Q_b \geq 300$  ml / menit selama 60 menit pertama HD.<sup>7,35,36</sup>

### 2.3.2 Penyebab Disfungsi Oklusif Kateter

Identifikasi awal adanya disfungsi kateter memungkinkan untuk dilakukannya intervensi dengan cepat dan penyelamatan kateter. Oklusi kateter, penyebab utama aliran darah yang kurang, mungkin disebabkan oleh ujung kateter yang terlipat atau malposisi.<sup>35,37</sup> Disfungsi kateter umumnya terjadi selama sesi pertama HD dan dapat diatasi dengan reposisi atau bahkan menggantikan kateter. Pada penggunaan kateter yang sudah berlangsung lama dan berfungsi dengan baik sebelumnya, aliran darah yang menurun mungkin akibat dari perubahan posisi ujung kateter selama sesi hemodialia.<sup>35</sup>

Namun, oklusi trombotik, yang ada empat jenis utama (**Tabel 2.7**) adalah penyebab yang lebih serius dari terjadinya disfungsi kateter. Ini terjadi pada 30 sampai 40 % pasien, dapat terjadi dalam waktu 24 jam setelah insersi atau setelah penggunaan kateter yang lama<sup>35</sup>, dan dapat menjadi suatu media untuk pertumbuhan bakteri.<sup>39</sup>

**Tabel 2.7.** Jenis Oklusi Trombotik<sup>35</sup>

Jenis	Ciri	Gejala
Fibrin ujung kateter	Fibrin memanjang dari ujung kateter menyebabkan oklusi parsial.	Mampu memasukkan darah tetapi tidak mampu menarik darah
Selubung fibrin	Fibrin melekat pada permukaan eksternal yang membungkus kateter, kemungkinan bisa berlanjut dengan panjang kateter, trombus terjebak di antara	Ketidakmampuan memasukkan dan / atau menarik darah

Trombus mural	selubung dan ujung kateter. Fibrin dari cedera dinding pembuluh darah mengikat menutupi kateter, peningkatan risiko trombosis vena	Kebocoran kateter dari lokasi insersi, pembengkakan, nyeri, nyeri tekan, pembuluh darah membesar
Trombus intraluminal	Fibrin terbentuk dalam lumen kateter menyebabkan oklusi parsial atau lengkap	Ketidakmampuan memasukkan dan / atau menarik darah

Satu penelitian jangka pendek dengan kateter DL telah menunjukkan beban trombus kecil dalam kateter yang dilapisi heparin dibandingkan dengan kateter tanpa heparin.<sup>7</sup> Sebaliknya, penelitian ini pada pasien hemodialisis mengamati tidak ada perbedaan yang signifikan dalam pemberian trombolitik, kerusakan kateter, atau patensi kumulatif kateter antara kateter berlapis heparin dan dengan tanpa heparin. Mengapa bisa lapisan heparin tidak mengurangi frekuensi trombosis kateter? Salah satu kemungkinan adalah bahwa lapisan heparin kurang efektif dalam mencegah trombosis di ujung kateter dibandingkan dengan sisa dari lumen kateter atau, kunci heparin tidak cukup untuk dapat mencegah episode sebagian besar trombosis kateter.

### 2.3.3 Patofisiologi Disfungsi Kateter

Cedera pada endotelium pembuluh darah dimulai ketika dilakukannya pemasangan kateter dan ditambah dengan aliran turbulen di sekitar kateter. Tindakan manipulasi kateter sebagai upaya untuk meningkatkan aliran darah juga mendorong terjadinya gangguan dalam sistem fibrinolitik, memulai koagulasi dan terjadinya kaskade inflamasi.<sup>35,39</sup> Ketidakteraturan permukaan polimer kateter juga memungkinkan adhesi platelet dan aktivasi dari jalur koagulasi intrinsik.<sup>37</sup>



Hal ini akan mengembangkan terbentuknya selubung fibrin yang menentukan patensi jangka panjang dari kateter. Selubung ini, awalnya terdiri dari fibrinogen, albumin, lipoprotein, dan faktor koagulasi, mulai terbentuk dalam waktu 24 jam pemasangan kateter. Selubung fibrin akan menarik trombosit dan faktor koagulasi.<sup>32-34,39,40</sup> Selama beberapa minggu sampai bulan, kolagen yang didepositkan sebagai sel otot polos dari dinding pembuluh vena bermigrasi ke arah ujung kateter. Tingkat proses ini bervariasi antara pasien karena karakteristik yang diturunkan atau didapat. Pada akhirnya, jika pembekuan yang terjadi lebih daripada kapasitas sistem fibrinolitik endogen yang berkembang, maka trombosis kateter akan terjadi.<sup>35</sup>

Trombus kateter dapat berfungsi sebagai media untuk pembentukan biofilm. Relevansi klinis dari observasi ini didukung oleh dua uji klinis menunjukkan frekuensi yang lebih rendah bakteremia dengan nontunneled kateter berlapis heparin dibandingkan dengan tanpa heparin.<sup>7</sup> Frekuensi kateter terkait bakteremia secara substansial lebih rendah dengan kateter dialisis berlapis heparin dibandingkan dengan kateter tanpa heparin dalam penelitian ini. Namun, kelangsungan hidup bebas infeksi merupakan titik akhir sekunder penelitian ini, dan penelitian ini bersifat retrospektif. Dengan demikian, uji coba klinis secara acak akan diperlukan untuk menentukan apakah pelapisan heparin benar mengurangi kateter terkait bakteremia. Mengapa bisa tingkat infeksi lebih rendah dalam kateter berlapis heparin? Satu hipotesis adalah bahwa lapisan heparin mencegah pembentukan trombus di sebagian besar lumen kecuali untuk ujung kateter. Jika trombus merupakan media untuk pembentukan biofilm kateter, ini mungkin

menjelaskan bagaimana lapisan heparin dapat mengurangi infeksi tanpa mempengaruhi trombosis.<sup>7,32</sup>

#### 2.3.4 Menjaga patensi Kateter dengan solusi kunci antara sesi dialysis

Untuk mencegah trombosis kateter, antikoagulan (heparin atau sitrat) dimasukkan ke dalam kedua lumen kateter pada setiap akhir sesi dialysis.<sup>7</sup> Prosedur standar untuk menjaga patensi dari kateter dialysis dengan pemberian heparin (1000 sampai 10.000 U / ml) ke dalam lumen kateter dalam volume yang cukup untuk mengisi sampai ke ujung lumen kateter. Pemberian heparin dengan konsentrasi yang rendah (2500 atau 1000 U / ml) mencegah trombosis kateter seefisien 5000 U / ml.<sup>32,41</sup> Kerugian Heparin (*“leak phenomenon”*) melalui difusi dari lumen dalam satu jam pertama atau setelah menyuntikkan heparin yang mungkin secara tidak sengaja mengurus hingga setengah dari antikoagulan sistemik<sup>31</sup> dan dapat menjelaskan laporan terjadinya perdarahan setelah pemberian solusi kunci heparin.<sup>32,43</sup> Tidak ada kateter yang tampaknya bebas dari masalah ini. Uji in vitro dari lima kateter double lumen yang berbeda menunjukkan bahwa kebocoran sistemik adalah terbesar dengan 20% pemberian heparin yang berlebih dari volume kateter (**Tabel 2.8**).<sup>43</sup>

Tingkat trombosis kateter berhubungan dengan kunci heparin pada beberapa rentang seri yang besar antara 4-5,5 episodes/1000 hari, dan tingkat pengangkatan kateter karena disfungsi adalah 1.8-3.6/1000 hari.<sup>32</sup> Dalam percobaan prospektif membandingkan periode dosis tinggi (10.000 U / mL) dibandingkan periode dosis rendah (1.000 U / mL) kunci heparin, tidak ada perbedaan yang signifikan dalam disfungsi kateter atau komplikasi perdarahan antara konsentrasi kunci heparin, meskipun kebutuhan untuk

terapi tPA adalah 4 kali lipat lebih tinggi ( $P < 0,001$ ) ketika dosis rendah kunci heparin digunakan.<sup>32</sup>

Derajat antikoagulasi sistemik tampaknya sebanding dengan dosis heparin yang diberikan. Dalam sebuah penelitian kecil pada pasien yang menjalani dialisis tanpa heparin, semua pasien pada akhir dialisis didapatkan terjadinya pembekuan pada 1 jam setelah selesainya menjalani dialisis dan penggunaan dosis rendah heparin per lumen kateter, secara signifikan berhasil mengurangi tingkat pembekuan yang terjadi.<sup>40</sup>

*American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology Clinical Practice Committee* merekomendasikan menggunakan larutan heparin 1000U/ml sebagai pengunci pada kateter atau trisodium citrate 4% untuk mempertahankan patensi kateter. Kebutuhan tissue plasminogen activator (tPA) untuk menjaga patensi kateter dapat ditingkatkan dengan menggunakan 1000 U / ml heparin dibandingkan dengan konsentrasi heparin yang lebih tinggi, namun karena pertimbangan keselamatan sehingga disarankan penggunaan konsentrasi yang lebih tinggi dari kunci heparin untuk pasien dengan bukti oklusi kateter atau trombosis setelah 1000 U / ml heparin.<sup>35,44</sup>

**Tabel 2.8.** Studi mengevaluasi terapi untuk pencegahan disfungsi kateter

Hemodialisa<sup>32</sup>

Catheter locking agents	Reference	Study design N	Treatment groups		Outcome	Effect	P
Heparin	Thomas, 2007	<i>P</i> <i>N</i> = 273	Heparin (1000 U/mL)	Heparin (10 000 U/mL)	Catheter dysfunction (per 1000 HD sessions) Thrombolytic therapy per 1000 HD session)	Low H/high H 6.7 versus 7.6 Low H/high H 26.6 versus 8.2	NS   <0.001
Heparin	Holley, 2007	<i>R</i> <i>N</i> = 64	Heparin (1000)	Heparin (10 000)	Thrombolytic therapy (per 6 months)	Low H/high H 63% versus	<0.001

			U/mL)	U/mL)		31%	
Citrate (4%)	Grudziński, 2007	<i>R</i> <i>N</i> = 307	Citrate□ 4%	Heparin □□ (10 000 U/mL)	Thrombolytic rate (per 1000 days) Catheter removal for poor flow (per 1000 days)	C/H 3.23 vs 4.10 C/H 1.88 vs 1.81	0.07 NS
Citrate (4%)	MacRae, 2008	RCT <i>N</i> = 61	Citrate 4%	Heparin (5000 U/mL)	Thrombolytic therapy (6 months)	C/H 41% versus 45%	NS
Citrate (47%)	Power, 2009	RCT <i>N</i> = 232	Citrate, 46.7%	Heparin (5000 U/mL)	Thrombolytic therapy (per 1000 days)	C/H 8.2 versus 4.3	<0.0 01
Tissue plasmin ogen activator	Gittins, 2007	<i>P</i> <i>N</i> = 9	r-TPA (1mg/mL interdialytic lock)	Heparin (1000 U/mL)	Aspiration of thrombus  Clot volume	H > rTPA: O.R. 2.4 H > rTPA: O.R. = 1.9	0.00 1 <0.0 01

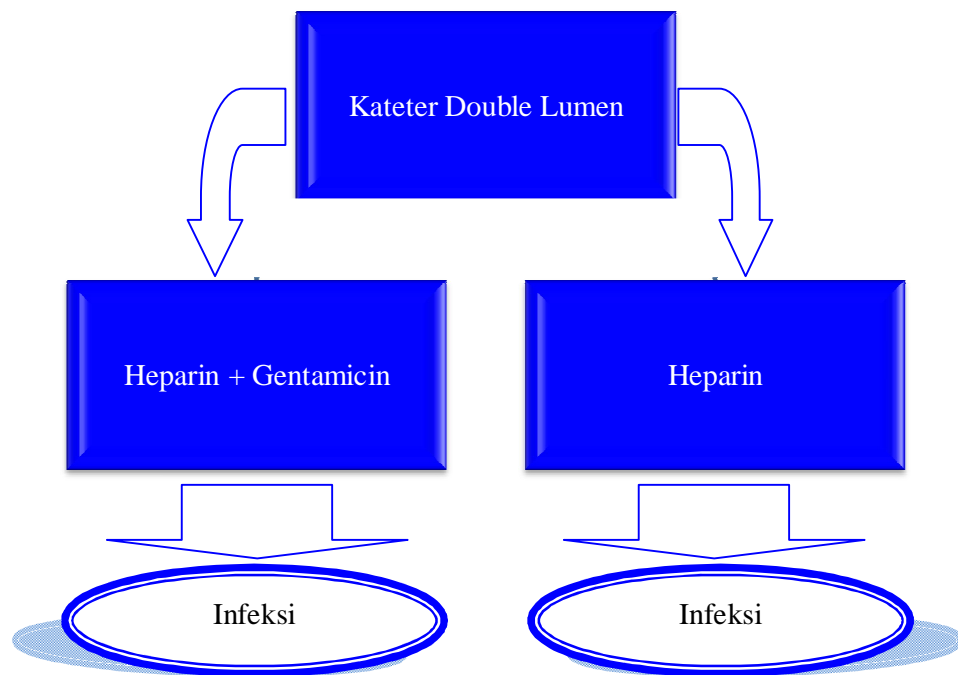
### BAB III

#### KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS

##### 3.1. Kerangka Teori



### 3.2. Kerangka Konsep



### 3.3. Hipotesa

1. Pemberian antibiotik gentamicin secara intraluminal akan memperlambat kejadian infeksi dibandingkan tanpa pemberian antibiotik gentamicin.

## BAB IV

### METODOLOGI PENELITIAN

#### 4.1 Rancangan Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian *Uji Klinik, single blind* pada pasien hemodialisa kronik yang dilakukan pemasangan kateter DL untuk pertama kalinya sebagai akses vaskular dengan pemberian gentamicin + heparin secara intraluminal pada 1 kelompok dan kelompok lain dengan pemberian heparin saja.

#### 4.2 Populasi dan Sampel

- a. Populasi penelitian adalah pasien gagal ginjal terminal yang menjalani hemodialisa kronik.
- b. Sampel penelitian adalah penderita yang dilakukan pemasangan kateter DL sebagai akses vaskular sementara hemodialisa. Seluruh pasien diberikan penjelasan tentang maksud dan tujuan dari penelitian, kemudian diminta untuk menandatangani lembar persetujuan tindakan kedokteran (*informed Consent*) bila mereka bersedia ikut serta dalam penelitian.
- c. Teknik sampling : teknik pengambilan sampel dengan cara *simple random sampling* dimana pasien yang diberikan dan yang tidak diberikan antibiotik gentamicin intraluminal dilakukan secara sederhana. Teknis pemberian perlakuan (Obat gentamicin) dilakukan dengan cara : 1 pasien datang dan diberikan gentamicin intraluminal, 1 pasien yang datang berikut tidak diberikan antibiotik gentamicin intraluminal, demikian seterusnya sampai jumlah minimal sampel terpenuhi.

### 4.3 Kriteria Inklusi

Kriteria Inklusi pasien pada penelitian ini adalah :

1. Penderita Gagal Ginjal Terminal yang menggunakan kateter DL sebagai akses vaskular sementara hemodialisa untuk pertama kalinya.
2. Usia 25 – 60 tahun
3. Pasien bersedia diikuti dalam penelitian ini dan menandatangani lembar persetujuan tindakan kedokteran (*Informed Consent*).

### 4.4 Kriteria Eksklusi

1. Penderita dengan kateter DL yang mengalami infeksi, dengan sumber infeksi lain yang jelas.
2. Penderita tidak bersedia mengikuti penelitian selanjutnya.

### 4.5 Perhitungan Besar Sampel <sup>31</sup>

$$n1 = n2 = 2 \left( \frac{(Z\alpha + Z\beta)SD}{X1 - X2} \right)^2$$

di mana

n 1 = besar sampel minimum untuk kelompok 1 (diberi antibiotik)

n 2 = besar sampel minimum untuk kelompok 2 (tanpa antibiotik)

Z $\alpha$  = nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada  $\alpha$  tertentu

Z $\beta$  = nilai distribusi normal baku (tabel Z) pada  $\beta$  tertentu

X1 = nilai rata-rata kejadian infeksi untuk kelompok 1 (diberi antibiotik)

X2 = nilai rata-rata kejadian infeksi untuk kelompok 2 (tanpa antibiotik)

SD = Standar deviasi gabungan dari 2 kelompok

Untuk Z $\alpha$  (5%) = 1.960 , Z $\beta$  (10%) = 0.840

dengan X1 = 32.5, SD 1=2.0 , n1=50<sup>2</sup>



$$X_2 = 35.0, SD_2 = 2.5, n_2 = 50^2$$

Dengan rumus standar deviasi gabungan berikut diperoleh SD gab:

$$Sd_{gab} = \sqrt{\frac{SD_1^2 x(n_1 - 1) + SD_2^2 x(n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2}} = 2.2638$$

Sehingga,

$$n = \left( \frac{(1.960 + 0.840)2.2638}{35.0 - 32.5} \right)^2 = 12.8576$$

Dengan demikian, jumlah sampel minimum yang dibutuhkan adalah **13** orang.

Oleh karena jumlah minimum sampel untuk setiap kelompok sebanyak 13 orang. Jadi untuk kedua kelompok MINIMAL dibutuhkan sebanyak 26 orang, atau bisa dlebihkan hingga mendekati 30 orang, dengan harapan agar hasil penelitian dapat mewakili (representatif) terhadap jumlah populasi yang diamati dalam ruang lingkup yang lebih luas (dapat digeneralisasi)

#### 4.6 Variabel

1. Variabel Independent : Kateter DL yang diberikan heparin+gentamicin dan heparin saja, Usia/umur, Diabetes Mellitus (DM), Jenis Kelamin dan Indeks Massa Tubuh (IMT).
2. Variabel Dependent : Durasi waktu infeksi

#### 4.7 Definisi Operasional

1. Gentamicin : Antibiotik kelas Aminoglycoside. Diinjeksi secara intraluminal pada kateter DL. Masing-masing cabang kateter diinjeksi Gentamicin 20 mg/0,5 ml.

2. Heparin : Antikoagulant. Diinjeksi secara intraluminal pada masing-masing cabang kateter DL. 1 ml pada kelompok gentamicin+heparin dan 1,5 ml pada kelompok heparin.

3. Diabetes Melitus : Suatu kelompok penyakit metabolik dengan karakteristik hiperglikemia yang terjadi karena kelainan sekresi insulin, kerja insulin atau kedua-duanya. Kriteria diagnosis diabetes mellitus (PERKENI) :

- Gejala klasik DM + Glukosa plasma sewaktu  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L)
- Atau, gejala klasik DM + glukosa plasma puasa  $\geq 126$  mg/dl (7,0 mmol/L)
- Glukosa plasma 2 jam pada TTGO  $\geq 200$  mg/dl (11,1 mmol/L)

Diketahui penderita diabetes mellitus, dari anamnesa serta data rekam medik penderita serta memenuhi kriteria diagnosis diabetes melitus.

4. Indeks Massa Tubuh (IMT) : Salah satu parameter perhitungan status gizi seseorang berdasarkan pembagian Berat Badan (dalam kilogram) dibagi dengan Tinggi badan (dalam meter) kuadrat. Klasifikasi status gizi berdasarkan IMT :

- Berat Badan Kurang :  $< 18,5$  kg/m<sup>2</sup>
- Berat Badan Normal :  $18,5 - 22,9$  kg/m<sup>2</sup>
- Berat Badan Lebih :  $\geq 23,0$  kg/m<sup>2</sup>
- Dengan risiko :  $23,0 - 24,9$  kg/m<sup>2</sup>
- Obese I :  $25,0 - 29,9$  kg/m<sup>2</sup>
- Obese II :  $\geq 30,0$  kg/m<sup>2</sup>

5. Durasi waktu infeksi : Satuan waktu diketahui timbulnya kejadian infeksi. Satuan waktu dihitung mulai tanggal pemasangan kateter DL sampai timbulnya kejadian infeksi. Satuan waktu dihitung/dicatat dalam hari.

6. Kejadian infeksi : Penderita dengan tanda dan gejala klinis infeksi seperti demam, menggigil atau adanya tanda peradangan pada lokasi insersi kateter DL.

7. Definisi hasil didasarkan pada *Recommendations of Centers for Disease Control and Prevention* / (CDC), sebagai berikut:<sup>1</sup>

- *Definite blood stream infection* : didefinisikan sebagai terdeteksinya mikroorganisme yang sama dari sampel ujung kateter DL dan dari darah perifer serta tidak didapatkan adanya sumber infeksi lain dengan jelas
- *Probable blood stream infection* : didefinisikan sebagai penurunan suhu badan sampai batas normal setelah dilakukan pengangkatan kateter dan dari pemeriksaan kultur darah perifer dikonfirmasi adanya infeksi tetapi pada sampel ujung kateter DL tidak dikonfirmasi adanya infeksi, atau sebaliknya, di mana sampel ujung kateter DL dikonfirmasi adanya infeksi tetapi pada kultur darah perifer tidak dikonfirmasi adanya infeksi serta pada pasien tidak didapatkan sumber infeksi lain dengan jelas.
- *Possible blood stream infection* : didefinisikan sebagai penurunan suhu badan sampai batas normal setelah pengangkatan kateter DL tanpa adanya konfirmasi laboratorium adanya infeksi pada pasien dengan gejala infeksi, serta tidak didapatkan sumber infeksi lain dengan jelas.

#### **4.8 Teknik Pengumpulan Data dan Pengukuran Sampel**

1. Penderita yang memerlukan akses vaskular sementara untuk menjalani hemodialisa, disarankan untuk dilakukan pemasangan kateter DL.

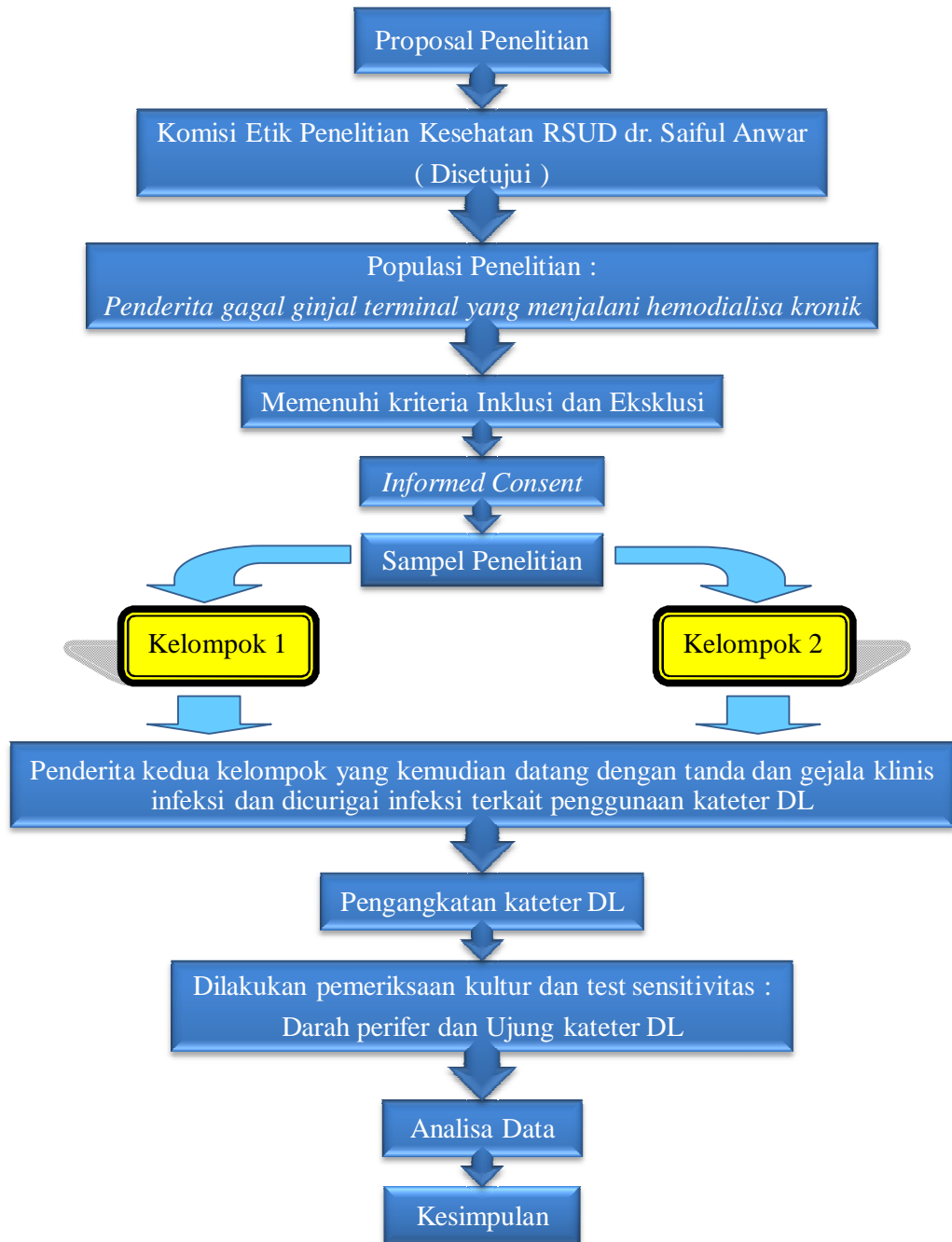
2. Penderita yang setuju dilakukan pemasangan kateter DL, ditentukan waktu pemasangan dan diedukasi untuk terlibat dalam penelitian
3. Pemasangan kateter DL dilakukan oleh ahli nefrologi (dr. Atma Gunawan, SpPD-KGH) dibantu oleh perawat ruang hemodialisa yang mempersiapkan alat dan perlengkapan yang diperlukan.
4. Terdapat 2 kelompok pasien yang dilakukan pemasangan kateter DL :  
Kelompok 1. Diberikan injeksi heparin 1 ml + gentamicin 0,5 ml setelah pemasangan kateter DL serta pada setiap akhir sesi dilakukannya hemodialisa rutin; Kelompok 2. Hanya diberikan injeksi heparin 1,5 ml setelah pemasangan kateter DL serta pada setiap akhir sesi dilakukannya hemodialisa rutin.
5. Pasien yang terlibat dalam penelitian, selanjutnya diikuti selama 3 bulan atau sampai akses vaskular permanen (AV-Shunt dan CAPD) sudah dapat difungsikan untuk dialisis.
6. Pasien yang ketika menjalani hemodialisa, datang dengan keluhan demam, menggigil, kemerahan pada lokasi insersi kateter DL atau tanda infeksi lainnya dan dicurigai infeksi berasal dari kateter DL, maka diangkat kateter DL tersebut, dipotong ujung dari kateter DL untuk kemudian dilakukan pemeriksaan kultur dan test sensitivitas.
7. Selain pemeriksaan kultur dan test sensitivitas dari ujung kateter DL, pasien juga diambil darah perifer untuk kemudian dilakukan pemeriksaan kultur dan test sensitivitas.
8. Dicatat mulai tanggal pemasangan kateter DL serta tanggal diangkatnya kateter tersebut (lamanya kateter dipakai), dicatat hasil kultur dan test sensitivitas dari ujung kateter DL serta darah perifer.

9. Untuk pasien dengan kecurigaan mengalami infeksi, diberikan antibiotik setelah pengangkatan kateter DL sambil menunggu hasil pemeriksaan kultur dan test sensitivitas.

#### **4.9 Analisis Statistik**

Data dari hasil penelitian ini berupa durasi lama waktu bebas infeksi dan disfungsi kateter pada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa rutin dengan menggunakan kateter double lumen. Untuk mengetahui adanya perbedaan efek dari pemberian + gentamicin dengan heparin saja secara intraluminal terhadap durasi lama waktu bebas infeksi dan disfungsi kateter pada pasien gagal ginjal kronik yang menjalani hemodialisa rutin dengan menggunakan kateter double lumen, dapat dilakukan dengan menggunakan uji t tidak berpasangan (*independent sample t test*), apabila data memenuhi asumsi normalitas distribusi data (hasil uji kolmogorov smirnov mempunyai nilai signifikansi (*p-value*)  $>0.05$ ). Namun, jika data tidak mempunyai distribusi yang normal, maka pengujian dapat menggunakan uji Mann Whitney. Hasil pengujian dapat dikatakan bermakna (signifikan) apabila nilai signifikansi (*p-value*)  $<0.05$ . Dalam pengujian data menggunakan bantuan software SPSS release 19.

#### 4.10 Alur Penelitian



**Keterangan :**

1. Kelompok 1 : Kelompok yang diberikan injeksi heparin 1 ml + antibiotik gentamicin 0,5 ml pada masing-masing lumen kateter, setelah pemasangan kateter DL dan setiap akhir sesi dialisa rutin.
2. Kelompok 2 : Kelompok yang diberikan injeksi heparin 1,5 ml pada masing-masing lumen kateter tanpa disertai pemberian antibiotik gentamicin, setelah pemasangan kateter DL dan setiap akhir dialisa rutin.

## BAB V

### HASIL PENELITIAN

Penelitian dilakukan mulai dari bulan Mei 2012 sampai dengan bulan Mei 2014. Didapatkan total jumlah pasien sebanyak 52 pasien dengan 25 pasien pada kelompok pemberian Gentamicin + Heparin (terdiri dari 14 orang jenis kelamin laki-laki dan 11 orang jenis kelamin perempuan) dan 27 pasien pada kelompok pemberian Heparin tanpa gentamicin (terdiri dari 12 orang jenis kelamin laki-laki dan 15 orang jenis kelamin perempuan). Gambaran karakteristik secara umum dari masing-masing pasien penelitian dapat dilihat pada **tabel 5.1**.

Kedua kelompok relatif homogen terkait dengan karakteristik dasar yang lain seperti : Usia, Berat Badan (BB), Tinggi Badan (TB), Indeks Massa Tubuh (IMT), adanya Diabetes Melitus serta Lokasi Inseri kateter DL.

**Tabel 5.1.** Karakteristik Dasar Pasien

Karakteristik Dasar		Heparin + Gentamicin	Heparin	P-Value
Jumlah Pasien		25	27	
Jenis kelamin (Male:Female)		14 : 11	12 : 15	0.405
Usia (Tahun)		44.6± 8.59	44.59±6.12	0.997
BB (kg)		60.6±8.51	59.22±9.16	0.440
TB (cm)		164.48±6.98	162.31±6.89	0.109
IMT (kg/m <sup>2</sup> )		22.34±1.75	22.35±1.96	0.836
Pasien dengan DM (%)		40	44,4	0.746
Inseri pada Vena Subklavia		25	27	1.0

Dari 25 orang yang diberikan gentamicin+heparin, berdasarkan definisi dari CDC : *definite blood stream infection (Sampel Darah Perifer dan Sampel Ujung Kateter DL)*, ditemukan adanya koloni kuman yang sama pada 3 orang pasien. Adapun dari 27 orang yang diberi heparin saja untuk *definite blood stream infection*, sebanyak 10 orang pasien ditemukan adanya koloni kuman yang sama.

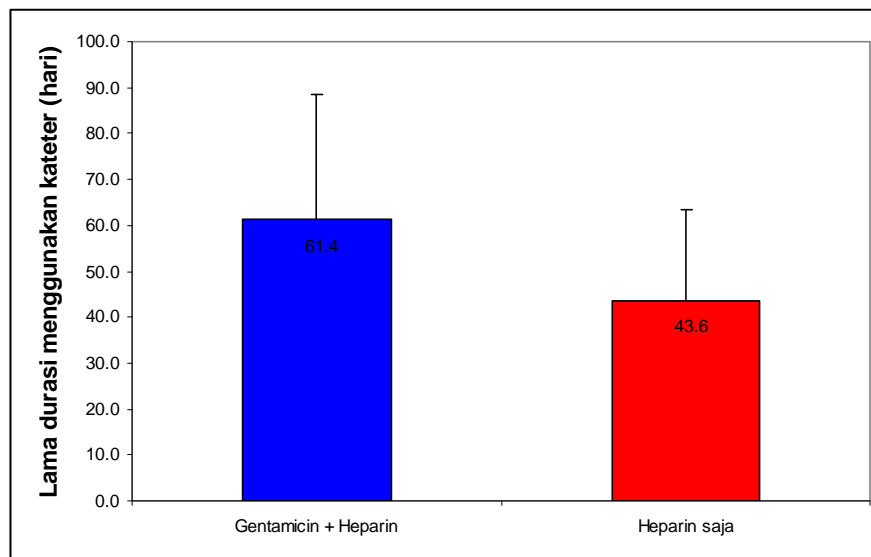
Dari 25 orang yang diberi gentamicin+heparin untuk *probable blood stream infection* (dari *Sampel Darah Perifer*, ditemukan koloni kuman, sedangkan pada sampel ujung kateter DL tidak ditemukan adanya koloni kuman; atau jika dari sampel ujung kateter DL ditemukan adanya koloni kuman, kuman tersebut berbeda dengan kuman yang ditemukan dari sampel darah perifer), ditemukan adanya koloni kuman pada 6 orang pasien. Adapun dari 27 orang yang diberi heparin saja untuk *probable blood stream infection* (sampel darah perifer), sebanyak 8 orang pasien ditemukan adanya koloni kuman.

Dari 25 orang yang diberi gentamicin+heparin untuk *probable blood stream infection* (dari *Sampel Ujung Kateter DL*, ditemukan koloni kuman, sedangkan pada sampel darah perifer tidak ditemukan adanya koloni kuman; atau jika dari sampel darah perifer ditemukan koloni kuman, kuman tersebut berbeda dengan kuman dari sampel ujung kateter DL), sebanyak 21 orang pasien ditemukan adanya koloni kuman. Adapun dari 27 orang yang diberi heparin saja untuk *probable blood stream infection* (sampel ujung kateter DL), sebanyak 16 orang pasien ditemukan adanya koloni kuman.

Berdasarkan hasil uji t, menunjukkan nilai signifikansi untuk lama penggunaan kateter bebas infeksi antara kelompok yang diberikan gentamicin+heparin dan kelompok yang diberikan Heparin saja sebesar 0.009



( $p < 0.05$ ) yang menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna diantara kedua kelompok. Mean durasi lama pemakaian kateter bebas infeksi pada kelompok gentamicin+heparin  $61.36 \pm 27.1$  hari, dan pada kelompok heparin  $43.56 \pm 19.82$  hari (**Gambar 5.1**).



**Gambar 5.1.** Perbandingan rata-rata lama pemakaian kateter antara kedua kelompok.

Tidak didapatkan kasus pasien yang meninggal dunia terkait dengan infeksi kateter DL selama penelitian ini dilakukan. 6 pasien pada kelompok gentamicin+heparin dan 9 pasien pada kelompok heparin, menjalani rawat inap di rumah sakit akibat dari infeksi yang terjadi terkait penggunaan kateter DL.

Penelitian ini, mengidentifikasi 17 mikroorganisme dan 1 *yeast like fungi* sebagai penyebab infeksi terkait penggunaan kateter DL. Sebagian besar jenis patogen adalah mikroorganisme gram positif (58,06%), secara khusus, staphylococcus koagulase negatif lebih dari separuh mikroorganisme penyebab infeksi pada kedua kelompok (50,7%) (**Tabel 5.2**).

**Tabel 5.2.** Mikroorganisme penyebab infeksi berdasarkan sampel darah perifer +  
sampel ujung kateter DL

<b>Mikroorganisme</b>	<b>Gentamicin + Heparin (n = 25)</b>	<b>Heparin (n = 27)</b>
<b>Gram Positif</b>	<b>18 (58,06%)</b>	<b>20 (58,82%)</b>
• Staphylococcus Koagulase (-)	16 (51,61%)	17 (50%)
• Staphylococcus Aureus	1 (3,22%)	2 (5,88%)
• Enterococcus Faecium	1 (3,22%)	-
• Staphylococcus Haemolyticans	-	1 (2,94%)
<b>Gram Negative</b>	<b>12 (38,70%)</b>	<b>14 (41,17)</b>
• Enterobacter Gergoviae	2 (6,45%)	2 (5,88%)
• Serratia Liquefaciens	2 (6,45%)	2 (5,88%)
• Klebsiella Pneumonia	1 (3,22%)	1 (2,94%)
• Salmonella Arizonae	1 (3,22%)	1 (2,94%)
• Hafnia Alvei	1 (3,22%)	-
• Enterobacter Aerogenes	2 (6,45 %)	2 (6,06%)
• Tatumella Ptyseus	1 (3,22%)	-
• Acinetobacter Baumannii	-	2 (3,03%)
• Serratia Marcescens	-	1 (2,94%)
• Escherichia Coli	-	1 (2,94%)
• Salmonella sp	-	1 (2,94%)
• Proteus Mirabilis	1 (3,22%)	-
• Pseudomonas Aeruginosa	1 (3,22%)	1 (2,94%)
<b>Yeast like fungi</b>	<b>1 (3,22%)</b>	<b>-</b>

Dari 25 orang kelompok gentamicin+heparin, terdapat 7 orang pasien terinfeksi mikroorganisme yang multiresisten terhadap antibiotik. Adapun dari 27 orang yang diberikan heparin saja, terdapat 5 orang pasien terinfeksi mikroorganisme yang multiresisten terhadap antibiotik. Uji chi square menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0.371 ( $p>0.05$ ), sehingga disimpulkan bahwa tidak ada keterkaitan antara kedua kelompok pasien yang diamati dengan jumlah kuman yang mengalami multiresisten terhadap antibiotik, karena jumlahnya kasus pada kedua kelompok relatif tidak ada perbedaan. Pada kelompok gentamicin+heparin, didapatkan 2 pasien terinfeksi organisme *MRSA* (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) dan 2 pasien terinfeksi strain *ESBL* (*Extended-spectrum beta-lactamases*) yang telah multiresisten terhadap antibiotik. Pada kelompok heparin, didapatkan 4 pasien terinfeksi organisme strain *ESBL* yang telah multiresisten terhadap antibiotik

Berdasarkan mikroorganisme penyebab infeksi, baik bakteri gram positif maupun bakteri gram negatif. Tidak didapatkan perbedaan bermakna diantara kelompok yang diberikan antibiotik gentamicin maupun kelompok yang tidak diberikan antibiotik gentamicin. (**Tabel 5.3** dan **Tabel 5.4**)

**Tabel 5.3.** Mikroorganisme (gram staining) berdasarkan sampel darah perifer  
(n = 25)

Mikroorganisme	Gentamicin + Heparin	Heparin	p-value
Gram ( + )	6	12	1.0
Gram ( - )	3	6	

**Tabel 5.4.** Mikroorganisme (gram staining) berdasarkan sampel ujung kateter DL  
(n = 49)

Mikroorganisme	Gentamicin + Heparin	Heparin	p-value
Gram ( + )	15	16	0.944
Gram ( - )	9	10	

Hasil tes sensitivitas kelompok gentamicin+heparin, menunjukkan bahwa Amoxicillin-Clavulanic Acid dan Fosfomicin masih cukup sensitif terhadap mikroorganisme penyebab infeksi terkait penggunaan kateter. Tidak didapatkan mikroorganisme yang masih sensitive terhadap antibiotik gentamicin (**Tabel 5.5**).

Hasil tes sensitivitas kelompok Heparin, menunjukkan bahwa Gentamicin dan Amoxicillin-Clavulanic Acid cukup sensitif terhadap mikroorganisme penyebab infeksi terkait penggunaan kateter DL (**Tabel 5.6**).

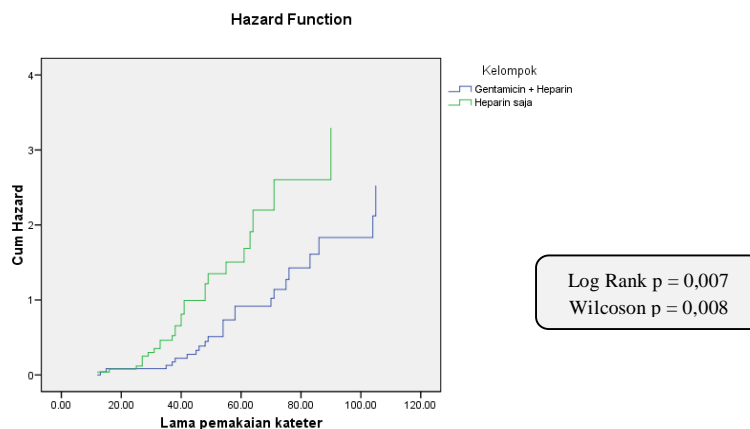
**Tabel 5.5.** Total Sensitivitas Antibiotik yang Diujikan terhadap Isolat Darah Perifer +  
Ujung kateter DL Kelompok Gentamicin+Heparin

No.	Antibiotik	Total Sensitivitas (%)
1.	Amoxicillin - Clavulanic Acid	18,9
2.	Fosfomicin	14,86
3.	Meropenem	13,51
4.	Amikacin	10,81
5.	Vancomycin	6,75

**Tabel 5.6.** Total Sensitivitas Antibiotik yang Diujikan terhadap Isolat Darah Perifer +  
Ujung kateter DL Kelompok Heparin

No.	Antibiotik	Total Sensitivitas (%)
1.	Gentamicin	13,07
2.	Amoxicillin - Clavulanic Acid	12,41
3.	Meropenem	8,49
4.	Amikacin	7,84
5.	Trimethoprim/sulfamethoxazole	7,19

Berdasarkan kumulatif perbandingan Hazard kejadian infeksi terkait penggunaan kateter DL, terdapat perbedaan yang bermakna dengan uji *log rank* yang menunjukkan nilai signifikansi sebesar 0,007 ( $p < 0,05$ ), demikian pula dari hasil uji *wilcoxon* ( $p = 0,008$ ) selaras dengan hasil uji log rank pada kejadian infeksi diantara kedua kelompok. Sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna pada durasi waktu terjadinya infeksi diantara kedua kelompok (**Gambar 5.2**).



**Gambar 5.2.** Kaplan-Meier kumulatif perbandingan Hazard kejadian infeksi terkait penggunaan kateter DL sebagai akses vaskular hemodialisa

Nilai *cut off value* untuk lama pemakaian kateter hingga terjadinya infeksi adalah 47 hari. Pada 25 pasien kelompok gentamicin+heparin, sebanyak 17 pasien yang mengalami infeksi setelah > 47 hari pemakaian kateter DL dan 8 pasien lainnya mengalami infeksi < 47 hari. Adapun 27 pasien kelompok heparin, sebanyak 10 pasien yang mengalami infeksi setelah > 47 hari pemakaian kateter DL dan sebanyak 17 pasien lainnya mengalami infeksi < 47 hari. Hasil uji *chi square*, menunjukkan nilai  $p=0.026$  ( $p<0.05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa prevalensi kejadian infeksi terkait dengan lama pemakaian kateter DL diantara kelompok yang mendapatkan antibiotik dengan kelompok yang tidak mendapatkan antibiotik, terdapat perbedaan yang signifikan.

**Tabel 5.7.** Risk Estimate

Risk Estimate			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
Odds Ratio for Kelompok (Gentamicin + Heparin / Heparin saja)	3.613	1.147	11.378
For cohort Terjadinya infeksi akibat lama pemakaian kateter (cut off dengan ROC) = Infeksi (> 47 hari)	1.836	1.048	3.216
For cohort Terjadinya infeksi akibat lama pemakaian kateter (cut off dengan ROC) = Infeksi (< 47 hari)	.508	.268	.964
N of Valid Cases	52		

Diketahui bahwa nilai *odds ratio* pada tabel *risk estimate* diatas (**Tabel 5.7**) menunjukkan nilai 3.613. Dengan demikian, dapat diketahui bahwa kemungkinan resiko terjadinya infeksi hingga > 47 hari penggunaan kateter DL dengan pemberian antibiotik gentamicin (kelompok gentamicin+heparin) sekitar

3,613 (CI 95%: 1,147 – 11,378) kali lebih lama daripada tanpa pemberian antibiotik (kelompok heparin). Adapun persentasi kelompok yang mendapatkan antibiotik gentamicin (kelompok gentamicin+heparin) dalam memperlama kejadian infeksi (hingga > 47 hari) dibandingkan kelompok yang tidak mendapatkan antibiotik (kelompok heparin), sekitar 78,3% (CI 95% : 53.4% - 91.9%).

## **BAB VI**

### **PEMBAHASAN**

Pada tahun 1961, Stanley Shaldon dan rekan-rekannya memperkenalkan kateter hemodialisis sementara sebagai akses vaskular bagi penderita gagal ginjal yang memerlukan terapi pengganti ginjal (hemodialisa), dan kateter ini terus menjadi sarana utama untuk akses hemodialisis. Pertanyaan-pertanyaan bagi klinisi adalah apa ada risiko infeksi dan berapa lama kateter dapat dipertahankan sebagai akses vaskular sebelum risiko infeksi semakin meningkat?.<sup>2,52</sup>

Dalam penelitian kami, pemberian antibiotik gentamicin (kelompok gentamicin+heparin), memberikan perbedaan yang bermakna pada lama penggunaan kateter DL bebas infeksi dibandingkan tanpa pemberian antibiotik gentamicin (kelompok heparin). Data penelitian kami, menunjukkan bahwa strategi profilaksis infeksi dengan diberikannya antibiotik profilaksis gentamicin secara intraluminal pada lumen kateter DL, akan memperlambat kejadian infeksi terkait dengan penggunaan kateter DL sebagai akses vaskular sementara tindakan hemodialisa. Rata-rata lama hari bebas infeksi terkait penggunaan kateter DL pada kelompok yang diberikan antibiotik (kelompok gentamicin+heparin) adalah  $61.36 \pm 27.1$  hari, berbeda bermakna dengan rata-rata lama hari kateter DL bebas infeksi pada kelompok yang tidak mendapatkan antibiotik profilaksis (kelompok heparin)  $43.56 \pm 19.82$  hari.

Hal ini mendukung data in vitro stabilitas antibiotik yang menunjukkan bahwa antibiotik gentamisin tetap aktif secara biologi sebagai bakteriosidal tanpa



terjadinya pengendapan yang signifikan bila dikombinasikan dengan heparin.<sup>46</sup> Penurunan konsentrasi antibiotik gentamicin pada lumen kateter DL penderita hemodialisa sekitar 8% dalam kurun waktu 72 jam bila dikombinasikan dengan heparin. Meskipun konsentrasi antibiotik gentamicin berkurang didalam lumen kateter DL, konsentrasinya harus tetap cukup (sekitar 5 mg/ml) untuk mengurangi frekuensi kejadian infeksi terkait penggunaan kateter DL.<sup>47</sup> Setiap pasien pada kedua kelompok penelitian kami, menjalani tindakan hemodialisa 2x seminggu ( $\pm$  3,5 hari sekali) dan kami memberikan dosis antibiotik gentamicin sebesar 20 mg/0,5 ml pada setiap lumen kateter DL. Antibiotik gentamicin diinjeksikan ke setiap pasien setelah selesai dilakukan insersi kateter DL serta ketika pasien selesai menjalani setiap sesi tindakan hemodialisa rutin.

Hal yang mungkin ikut mempengaruhi waktu kejadian infeksi yang lebih lama pada kelompok gentamicin+heparin adalah bahwa antibiotik gentamicin dalam dosis yang tinggi dalam lumen kateter DL, bersifat toksik terhadap mikroorganisme kelompok staphylococcus yang merupakan organisme komensal pada permukaan tubuh manusia.<sup>16,53</sup>

Akibatnya, kelompok yang diberikan antibiotik gentamicin, memberikan waktu lebih lama untuk pematangan fistula arteriovenosa (AV-Shunt) tanpa perlu untuk mengganti dengan kateter DL yang baru. Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Campos dkk<sup>1</sup>, Davanipur dkk<sup>2</sup> dan Chow dkk<sup>3</sup>, menunjukkan penggunaan kateter bebas infeksi yang lebih lama pada kelompok yang diberikan antibiotik dibandingkan kelompok yang tidak diberikan antibiotik secara intraluminal pada kateter DL.

Pematangan fistula arteriovenosa (AV-Shunt) membutuhkan waktu 2-4 bulan untuk mendapatkan aliran darah (*blood flow*) yang maksimal ketika dilakukan tindakan hemodialisa.<sup>48</sup>

Berdasarkan Kurva ROC (*Receiver Operating Characteristic*), didapatkan nilai *cut off value* untuk lama pemakaian kateter hingga terjadinya infeksi adalah 47 hari. Berdasarkan tabel *risk estimate*, diketahui bahwa nilai *odds ratio* menunjukkan nilai 3,613. Berdasarkan nilai *odds ratio* tersebut, dapat diketahui bahwa kemungkinan resiko terjadinya infeksi hingga > 47 hari penggunaan kateter DL dengan pemberian antibiotik gentamicin (kelompok gentamicin+heparin) sekitar 3,613 (CI 95%: 1,147 – 11,378) kali lebih lama daripada tanpa pemberian antibiotik (kelompok heparin). Adapun persentase kelompok yang mendapatkan antibiotik gentamicin (kelompok gentamicin+heparin) dalam memperlama kejadian infeksi (hingga > 47 hari) dibandingkan kelompok yang tidak mendapatkan antibiotik (kelompok heparin) sekitar 78,3% (CI 95% : 53.4% - 91.9%) hari. Hasil uji *chi square*, menunjukkan nilai  $p=0.026$  ( $p<0.05$ ), sehingga dapat disimpulkan bahwa prevalensi kejadian infeksi terkait dengan lama pemakaian kateter DL diantara kelompok yang mendapatkan antibiotik dengan kelompok yang tidak mendapatkan antibiotik, terdapat perbedaan yang signifikan.

Adalah penting untuk menekankan bahwa penelitian kami hanya memasukkan kejadian infeksi pada penderita gagal ginjal yang menggunakan kateter DL sebagai akses vaskularnya. Baru-baru ini, sebuah penelitian observasional dengan 404 kateter double lumen dan lebih dari 135 ditemukan bahwa pemberian antibiotik (gentamisin) untuk kateter double lumen (+heparin)

tidak secara signifikan mengurangi tingkat kejadian infeksi terkait penggunaan kateter double lumen. Hanya pemasangan kateter DL dengan pemberian antibiotik (gentamisin) ditambah heparin, yang dilakukan bersama-sama dengan dilakukannya operasi AV-Shunt yang dikaitkan dengan penurunan yang signifikan pada kejadian infeksi terkait penggunaan kateter double lumen.<sup>1, 45</sup>

Dalam penelitian kami, didapatkan 7 pasien yang terinfeksi mikroorganisme yang multiresisten terhadap antibiotik pada kelompok gentamicin + heparin, sedangkan pada kelompok heparin, didapatkan 5 orang pasien terinfeksi mikroorganisme yang multiresisten terhadap antibiotik. Meskipun pada nilai signifikansi disimpulkan tidak ada keterkaitan antara kedua kelompok (karena jumlah nya kasus pada kedua kelompok relatif tidak ada perbedaan). Hal ini tetap menimbulkan kekhawatiran terkait peningkatan kasus multiresisten antibiotik di Rumah Sakit dr. Saiful Anwar – Malang. Sehingga sebagai klinisi (Dokter yang merawat pasien), harus lebih bijak dalam penggunaan antibiotik terhadap semua pasien yang menjalani perawatan. Hal ini untuk menurunkan tingkat kejadian multiresisten terhadap antibiotik.

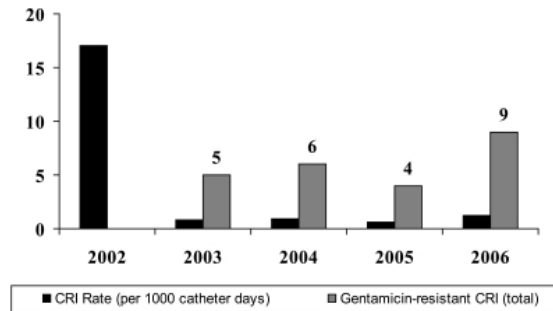
Berdasarkan data penelitian kami, menunjukkan bahwa bakteri gram positif sebagai mikroorganisme penyebab terbanyak infeksi, secara khusus adalah staphylokokus koagulase negatif. Penelitian sebelumnya menunjukkan hasil yang tidak jauh berbeda, dimana bakteri gram positif sebagai penyebab terbanyak infeksi terkait dengan penggunaan kateter double lumen.<sup>18,19</sup> Hal yang mungkin menjadi faktor risiko tingginya mikroorganisme gram positif sebagai penyebab infeksi pada penelitian ini adalah bahwa mikroorganisme gram positif merupakan mikroorganisme yang komensal ditemukan dipermukaan tubuh manusia, terutama

kelompok staphylokokus yang merupakan bakteri yang dominan ditemukan pada permukaan kulit orang dewasa.<sup>53</sup> Faktor risiko lain yang mungkin ikut mempengaruhi tingginya mikroorganisme gram positif sebagai penyebab tertinggi infeksi adalah tindakan septik/aseptik sendiri selama pasien menjalani prosedur hemodialisa, yang mungkin menyebabkan terjadinya kontaminasi terhadap mikroorganisme penyebab infeksi.

Berdasarkan data test sensitivitas dan resistensi antibiotik pada kedua kelompok penelitian kami. Didapatkan hasil pada kelompok yang tidak mendapatkan antibiotik profilaksis gentamicin (kelompok heparin), sensitivitas antibiotik gentamicin 13,07% dilanjutkan dengan Amoxicillin - Clavulanic Acid 12,41%, Meropenem 8,49%, Amikacin 7,84% dan Trimethoprim/sulfamethoxazole 7,19%. Tatalaksana utama penderita dengan infeksi terkait dengan penggunaan kateter DL adalah dilepaskan/diangkatnya kateter DL tersebut dan kemudian dilakukan pemeriksaan kultur dan tes sensitivitas dari darah perifer dan dari ujung kateter DL. Setelah pengangkatan kateter DL yang terinfeksi tersebut, kemudian dilakukan pemasangan kateter DL yang baru sebagai akses vaskular sementara hemodialisa jika fistula arteriovenosa (AV-Shunt) belum waktunya untuk dapat difungsikan. Tetapi jika, kateter DL tersebut masih ingin dipertahankan (tidak dicabut/diangkat), maka dapat diberikan terapi antibiotik empiris dan sebelum itu, dilakukan pemeriksaan kultur dan tes sensitivitas dari darah perifer. Setelah didapatkan hasil pemeriksaan kultur dan tes sensitivitas dari darah perifer, maka antibiotik kemudian diganti dengan antibiotik yang sensitif, berdasarkan hasil pemeriksaan kultur dan tes sensitivitas tersebut.<sup>18,23</sup> Data sensitivitas obat-obatan dari penelitian ini (*hospital based*) dapat menjadi pilihan awal dalam tatalaksana seorang penderita yang datang

dengan kondisi infeksi terkait dengan penggunaan kateter DL sambil menunggu hasil pemeriksaan kultur dan sensitivitas dari darah perifer dan dari ujung kateter DL penderita tersebut.

Pada kelompok yang mendapatkan antibiotik profilaksis (kelompok gentamicin+heparin), data penelitian kami menunjukkan bahwa tidak didapatkan organisme pada hasil kultur yang masih sensitif terhadap antibiotik gentamicin penyebab infeksi (intermediate atau telah terjadi resistensi). Salah satu faktor yang mungkin menjadi penyebab penurunan sensitifitas terhadap antibiotik gentamicin pada penelitian kami adalah, terkait dengan durasi pemakaian antibiotik gentamicin yang lama sebagai profilaksi infeksi (rata-rata 61,4 hari pada penelitian ini).<sup>50</sup> Hal ini mengakibatkan tidak adanya perbedaan bermakna pada analisa statistik diantara kedua kelompok terkait dengan mikroorganisme penyebab infeksi berdasarkan pewarnaan gram (*gram staining*) meskipun dalam hitungan jumlah berdasarkan pewarnaan gram (*gram staining*), mikroorganisme gram positif lebih tinggi dibandingkan mikroorganisme gram negatif. Salah satu kekurangan dapat disebabkan oleh jumlah sampel penelitian yang relatif sedikit. Antibiotik gentamicin sendiri ditujukan terutama terhadap mikroorganisme gram negatif.<sup>16,49</sup> Dua studi sebelumnya oleh Abbas dkk tahun 2009<sup>16</sup> dan Landry dkk tahun 2010<sup>51</sup>, menunjukkan munculnya bakteremia yang resisten terhadap gentamicin pada pasien yang menjalani hemodialisis dengan menggunakan antibiotik gentamisin sebagai antibiotik profilaksis infeksi terkait penggunaan kateter DL.



**Gambar 6.1.** Tingkat kejadian infeksi terkait penggunaan kateter DL dan kasus resistensi terhadap antibiotik gentamicin <sup>51</sup>

Pada penelitian ini, sebanyak 6 pasien pada kelompok gentamicin+heparin dan sebanyak 9 pasien pada kelompok heparin menjalani perawatan di rumah sakit terkait dengan infeksi yang terjadi. Hal ini tentu akan semakin meningkatkan biaya kesehatan secara umum terkait dengan jumlah dan lamanya pasien yang menjalani rawat inap di rumah sakit. Dalam studi retrospektif dari *US Renal Data System*, terjadi peningkatan biaya perawatan kesehatan terkait dengan komplikasi bakteremia yang terjadi akibat dari penggunaan kateter DL. <sup>17-22</sup>

Berdasarkan analisis ekonomi pada penelitian ini, beban biaya kesehatan terkait penggunaan kateter DL sebagai akses vaskular sementara tindakan hemodialisa menunjukkan bahwa, setiap pasien pada kelompok yang mendapatkan antibiotik profilaksis infeksi (kelompok gentamicin+heparin) akan menghemat biaya sebesar Rp. 2. 416.000,- dibandingkan dengan pasien pada kelompok yang tidak mendapatkan antibiotik profilaksis (kelompok heparin). Hal ini didasarkan pada lama kateter DL bebas infeksi pada kelompok gentamicin + heparin yang mampu bertahan selama 61,4 hari (2 bulan), dimana kelompok ini hanya membutuhkan 1x tindakan pemasangan kateter DL apabila disertai dengan dilakukannya tindakan operasi AV-Shunt sebagai akses vaskular permanen tindakan hemodialisa. Dimana AV-Shunt dapat segera difungsikan pada kurun

waktu 2 bulan setelah tindakan operasi dilakukan.<sup>48</sup> Hal ini berbeda dengan kelompok heparin, dimana rata-rata lama kateter DL bebas infeksi selama 43,6 hari (1,5 bulan). Sehingga membutuhkan 2x tindakan pemasangan kateter DL sebelum AV-Shunt dapat difungsikan dalam kurun waktu minimal 2 bulan setelah tindakan operasi dilakukan.

## BAB VII

### KESIMPULAN DAN SARAN

#### 7. 1 KESIMPULAN

- Uji klinis kami menunjukkan bahwa teknik pemberian antibiotik gentamicin sebagai antibiotik profilaksis infeksi pada penggunaan kateter double lumen penderita yang menjalani hemodialisa kronik, memberikan durasi waktu yang lebih lama bebas infeksi.
- Pemberian antibiotik profilaksis, memperlama risiko kejadian infeksi terkait penggunaan kateter double lumen sebesar 3,613 kali dibandingkan tanpa pemberian antibiotik.
- Strategi profilaksis ini dapat menjadi dasar untuk penggunaan kateter sementara selama pematangan fistula arteriovena (AV-Shunt) sebagai akses vaskular permanen hemodiasa kronik, serta mengurangi tingkat penggunaan antibiotik yang lebih lama yang dapat meningkatkan risiko kejadian resistensi terhadap antibiotik yang diberikan.
- Mikroorganisme terbanyak penyebab infeksi terkait penggunaan kateter double lumen adalah bakteri gram positif, secara khusus bakteri *staphylococcus coagulase negative*.
- Teknik pemberian antibiotik profilaksis infeksi terkait penggunaan kateter double lumen, mengurangi beban biaya kesehatan terkait dengan kejadian infeksi yang terjadi.



## 7. 2 SARAN

- Strategi profilaksis ini bisa menjadi dasar untuk melakukan penelitian dengan antibiotik lainnya, terutama antibiotik terhadap bakteri gram positif.
- *Staphylococcus coagulase* negative adalah kelompok dari organisme yang komensal ditemukan pada kulit manusia, membran mukosa, dan saluran vagina. Sehingga tindakan aseptik/antiseptik perlu diperhatikan dengan sebaik-baiknya dalam perawatan pasien yang menjalani hemodialisa kronik dengan menggunakan kateter double lumen sebagai akses vaskular sementara hemodialisa, dengan tujuan untuk menurunkan kemungkinan terjadinya kontaminasi terhadap suatu mikroorganisme penyebab infeksi.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Campos RP, Nascimento MM. Minocycline-EDTA Lock Solution Prevents Catheter-Related Bacteremia in Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1-7
2. Davanipur M, Pakfetrat M, Roozbeh H. Cloxacillin as an Antibiotic Lock Solution for Prevention of Catheter-Associated Infection. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 2011;5:328-31
3. Chow KM, Poon YL, Lam MP, Poon KL, Szeto CS, Li P. Antibiotic lock solutions for the prevention of catheter-related bacteraemia in haemodialysis patients. *Hong Kong Med J* 2010;16:269-74
4. Nabi Z, Anwar S, Barhamein M, Mukdad HA, Nassri AE. Catheter Related Infection in Hemodialysis Patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20(6):1091-5
5. Jaber BL. Bacterial infections in hemodialysis patients: Pathogenesis and prevention. *Kidney Int* 2005;67(6):2508-19.
6. Saran KA, Sabry A, Alghareeb A, Molhem A. Central Venous Catheter-Related Bacteremia in Chronic Hemodialysis Patients : Saudi Single Center Experience. *J Nephrol Therapeutic* 2011; 1:105. doi:10.4172/2161-0959.1000105
7. Jain G, Allon M, Saddekni S, Finkel JB, Maya ID. Does Heparin Coating Improve Patency or Reduce Infection of Tunneled Dialysis Catheters?. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4: 1787–90.

8. Brady JP, Snyder JW, Hasbargen JA. Vancomycin-resistant Enterococcus in end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1998;32: 415-8.
9. Roghmann MC, Fink JC, Polish L, Maker T, Brewrink J, et al. (1998) Colonization with vancomycin-resistant enterococci in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1998;32: 254-7.
10. Mokrzycki MH, Zhang M, Cohen H, Golestaneh L, Laut JM, et al. Tunneled hemodialysis catheter bacteremia: risk factors for bacteremia recurrence, infectious complications and mortality. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1024-1031.
11. Nielsen J, Kolmos HJ, Espersen F. Staphylococcus aureus bacteremia among patients undergoing dialysis - focus on dialysis catheter -related cases. Nephrol Dial Transplant 1998, 13:139-45.
12. Allon M: Current management of vascular access. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 786–800.
13. Fluck R, McIntyre C, Taal M: A one-year experience single center with antibiotic locking for tunneled venous catheters [Abstract]. J Am Soc Nephrol 2006; 17: SA-PO069.
14. Zhang P, Zhang W, He Q, Yuan J, Xie W, Jiang W, Jiang H, Chen J: A randomized controlled study on prevention of cuff-tunneled catheter related bacteremia with gentamicinheparin lock solution: The metaphase result [Abstract]. J Am Soc Nephrol 2006; 17: SA-PO073.
15. Feely T, Coppley A, Bleyer AJ: Catheter lock solutions to prevent blood stream infections in high risk HD patients. Am J Nephrol 2007; 27: 24–29.

16. Bleyer AJ : Use of Antimicrobial Catheter Lock Solutions to Prevent Catheter-Related Bacteremia. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 1073-8, 2007
17. Chan MR, Maya ID. Dialysis Catheter-related Bacteremia. US Nephrology 2010 Apr;79-83.
18. Allon M. Dialysis Catheter-Related Bacteremia: Treatment and Prophylaxis. American Journal of Kidney Diseases. November 2004 Nov;44:779-91
19. Tordoir JH. Vascular Access for Dialytic Therapies. In: Floege J, Jhonson RJ, Feehally J editors. Comprehensive Clinical Nephrology. 4<sup>th</sup> ed. USA: Elsevier Saunders; 2010.p.1031-42
20. Chertow GM, Liu KD. Dialysis in the treatment of renal failure. In: Longo DL, Fauci AS, kasper DL editors. Harrisons 18<sup>th</sup> ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 2012.Chapt 281.
21. Dixon BS, Dember LM. Vascular Acces. In: Chandraker A, Mehrotra R, O'Hare AM. Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010.p.303-19.
22. Katneni R, Hedayati SS. Central venous catheter-related bacteremia in chronic hemodialysis patients: epidemiology and evidence-based management. Nature Clinical Practice Nephrology. 2007 May;3:256-6
23. Abbas SA, Haloob IA, Taylor SL, Curry EM, King BB, Van der Merwe WM, Marshall MR: Effect of antimicrobial locks for tunneled

hemodialysis catheters on bloodstream infection and bacterial resistance: a quality improvement report. *Am J Kidney Dis* 2009, 3: 492–502